

ZUR ROLLE VON BLUTMETABOLITEN
BEI DER LIPOSTATISCHEN
KONTROLLE DES VERZEHR

Franz X. Wiesenreiter

1982
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter Leitung von
Prof. Dr. E. Scharrer

ZUR ROLLE VON BLUTMETABOLITEN
BEI DER LIPOSTATISCHEN KONTROLLE DES VERZEHRS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
FRANZ X. WIESENREITER
aus
Furth im Wald

München 1981 / 82

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. G. Terplan

Referent: Prof. Dr. E. Scharrer

Korreferent: Prof. Dr. H.K. Dennig

Tag der Promotion: 26. Februar 1982



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

EINLEITUNG

1

LITERATUR

2

MATERIAL UND METHODEN

11

Tiermaterial und Haltungsbedingungen

11

Futterraufnahme

11

Injektionen

14

Blutentnahme

14

Blutglucose

14

Freie Fettsäuren

15

D-(-)-3-Hydroxybutyrat

15

Freies Glycerin

15

Leberglykogen

16

Partielle Thromboplastinzeit

16

Hämatokrit

17

Statistik

17

VERSUCHE UND ERGEBNISSE

18

Versuche mit Na-Pentosanpolysulfat (PPS)

18

Versuchsdurchführung

18

Ergebnisse

20

Futterraufnahme

20

Konzentration der freien Fettsäuren (FFS)

im Plasma

20

Plasmaglycerinkonzentration

25

Plasmakonzentration von D-(-)-3-Hydroxy-
butyrat (3-HB)

25

Blutglucosekonzentration

25

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) und

Hämatokrit

25

<u>Versuche mit Glycerin</u>	30
Versuchsdurchführung	30
Ergebnisse	32
Futterraufnahme	32
Plasmaglycerinkonzentration	32
Konzentration der freien Fettsäuren (FFS)	
im Plasma	32
Plasmakonzentration von D-(-)-3-Hydroxy-	
butyrat (3-HB)	38
Blutglucosekonzentration	38
Leberglykogengehalt	38
 <u>Versuche mit D,L-(-)-3-Hydroxybutyrat (D,L-3-HB)</u>	 41
Versuchsdurchführung	41
Ergebnisse	41
Futterraufnahme	41
Konzentration von D-(-)-3-Hydroxybutyrat	
(3-HB) im Plasma	44
Konzentration der freien Fettsäuren (FFS)	
im Plasma	44
Plasmaglycerinkonzentration	44
Blutglucosespiegel	44
Leberglykogengehalt	44
 <u>DISKUSSION</u>	 48
 <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	 56
 <u>SUMMARY</u>	 57
 <u>SCHRIFTTUM</u>	 58

EINLEITUNG

Die Nahrungsaufnahme ist ein vitales Bedürfnis von Mensch und Tier. Sie erfolgt in einer von Spezies zu Spezies (LE MAGNEN et TALLON, 1966; HIRSCH, 1973; REZEK et al., 1975) unterschiedlich großen Anzahl von täglichen Mahlzeiten und stellt dem Organismus die zum Leben notwendige Energie bereit.

Hunger und Sättigung nehmen beim Vorgang der Nahrungsaufnahme eine zentrale Stellung ein. Sie sind subjektiv wahrnehmbare Erscheinungen, die schon immer das Interesse des Menschen geweckt haben.

Systematische Untersuchungen dieser Vorgänge sind erst in jüngerer Zeit erfolgt und haben eine Fülle von Ergebnissen erbracht. Interpretationsversuche der vielfältigen Resultate haben zur Aufstellung einer Reihe von Theorien über die Regulation der Nahrungsaufnahme geführt.

Einige dieser Hypothesen befassen sich mit der kurzfristigen Regulation des Verzehrs, also mit Vorgängen, die unmittelbar zum Beginn und zur Beendigung einer Mahlzeit führen. Daneben scheint es aber noch übergeordnete, längerfristige Steuerungssysteme zu geben. Diese sorgen beim erwachsenen Individuum auch bei erheblichen Schwankungen der Umweltbedingungen für die Konstanterhaltung seiner Fettdepots und damit des Körpergewichts.

Viele gängige Theorien der Verzehrsregulation basieren auf der Annahme, daß im Blut zirkulierende Metaboliten die Futteraufnahme kontrollieren. Dies setzt die Existenz von entsprechenden Rezeptoren voraus, die im Hypothalamus oder in der Peripherie, z.B. in der Leber, liegen könnten.

Bei der Verzehrsregulation handelt es sich sicherlich um ein komplexes Zusammenwirken zahlreicher Faktoren auf verschiedenen Ebenen. Dem Gehirn, insbesondere dem Hypothalamus, kommt dabei die zentrale Aufgabe der Koordination und Integration von neuralen, endokrinen und metabolischen Informationen zu.

LITERATUR

Verschiedene experimentelle Befunde deuten darauf hin, daß der Verzehr einer lipostatistischen Kontrolle unterliegt (KENNEDY, 1953; MAYER, 1955).

Einer durch Insulininjektionen, durch Zwangsfütterung oder durch elektrische Stimulierung des lateralen Hypothalamus induzierten Zunahme der Fettdepots und damit des Körpergewichts folgt nach Abbruch der Behandlung ein rascher Gewichtsverlust bis zum Ausgangsgewicht (COHN and JOSEPH, 1962; HOLLOWAY and STEVENSON, 1964; LEPKOVSKY, 1973; STEFFENS, 1975).

Umgekehrt wird nach einer Verkleinerung der Fettdepots durch Futterentzug (SCHARRER und GEARY, 1977) oder durch starke körperliche Aktivität bei ausreichendem Futterangebot (BAILE et al., 1970) ein rascher Gewichtszuwachs beobachtet, bis das Körpergewicht wieder die ursprüngliche Größe erreicht hat.

Nach KENNEDY'S sogenannter lipostatistischer Theorie der Verzehrregulation erhält der Hypothalamus durch noch nicht identifizierte Blutmetaboliten Informationen über die Größe der Körperfettmasse. Aufgrund dieser Informationen steuert der Hypothalamus den Verzehr dann so, daß langfristig ein bestimmter Sollwert des Körpergewichts gehalten wird (KENNEDY, 1953).

Eine Reihe von Untersuchungen sprechen dafür, daß dem Hypothalamus diese wichtige Funktion bei der Regulation des Körpergewichts zukommt. So ist bei Versuchstieren nach Läsionen des hypothalamischen Nucleus ventromedialis (VMH) die Nahrungsaufnahme nur solange erhöht, bis das Körpergewicht einen konstanten, aber gegenüber dem Ausgangsgewicht erhöhten Wert erreicht hat (KENNEDY, 1953; HOEBEL and TEITELBAUM, 1966; LEPKOVSKY, 1973; RABIN, 1974; WOODS et al., 1974). Hingegen führen Läsionen im Bereich des ventrolateralen Hypothalamus (VLH) zu einer Verstellung des Körpergewichts nach unten. Die Einstellung auf ein niedrigeres Körpergewicht wird durch eine vorübergehende Aphagie erreicht (POWLEY and KEESEY, 1970; PENICAUD and LE MAGNEN, 1980).

Wenn, wie KENNEDY (1953) annahm, im Blut zirkulierenden Metaboliten eine Signalfunktion bei der lipostatistischen Kontrolle des Verzehrs zukommt, so stellt sich die Frage, welche Metaboliten diese Funktion ausüben.

WALKER (1970) vertritt die Ansicht, daß freie Fettsäuren (FFS) entsprechende Informationsträger sein könnten, wobei erhöhte Plasmakonzentrationen der FFS am Zustandekommen des Hungers beteiligt sein sollen, während erniedrigte FFS-Spiegel Sättigung signalisieren sollen. Er verweist darauf, daß Bewegung (GOLLNICK, 1967), Kälteexposition (MALLOV, 1963) und vor allem Futterentzug (GORDON and CHERKES, 1956; HANSON et al., 1965) die Plasmakonzentration der FFS ansteigen läßt. Erniedrigte Fettsäurespiegel dagegen finden sich bei Zuständen, die mit Sättigung korreliert sind (DOLE, 1956; WALKER and REMLEY, 1970).

Die täglich mobilisierte Menge an FFS ist proportional der Größe der Fettdepots (BATES et al., 1955). Somit wäre der Hypothalamus immer über die aktuellen Energiereserven der Fettspeicher informiert, wenn er Fluktuationen der Mobilisierung von FFS aus dem Fettgewebe registrieren könnte. Einen interessanten Beitrag, der die betreffende Bedeutung der FFS unterstreicht, lieferte OOMURA (1976). Er konnte zeigen, daß glucosesensitive Neurone im LH auf eine mikroelektroosmotische Applikation von FFS mit einer Aktivitätszunahme reagieren. Er folgerte daraus, daß auch erhöhte Plasmakonzentrationen von FFS dieses Reaktionsmuster erzeugen können und Tiere zur Nahrungsaufnahme bewegen.

Auch das circadiane Verzehrmuster der Ratte scheint einer lipostatistischen Kontrolle zu unterliegen. Nach LE MAGNEN (1973) bewirkt die gesteigerte Lipolyse während der Hellphase eine Verringerung der Mahlzeitenfrequenz. Erhöhte Plasmaspiegel von FFS würden somit den Verzehr reduzieren. Diese Version steht im Widerspruch zur Hypothese von WALKER (1970), nach der erhöhte Spiegel von FFS Hunger induzieren. Die Ursachen für diese Widersprüche dürften in der Komplexität der Zusammenhänge zu suchen sein, die möglicherweise keine direkten Korrelationen zwischen der Plasmakonzentration

eines Metaboliten und dem Verzehrsverhalten erlaubt (BOOTH and CAMPBELL, 1975). Trotzdem wurde von solchen Überlegungen ausgehend versucht, durch intravenöse Infusionen von Fettsäuren deren mögliche Signalfunktion für die Regulation der Nahrungsaufnahme zu überprüfen (ADAIR et al., 1968; BOOTH and CAMPBELL, 1975). Es wurde allerdings kein Einfluß der Fettsäureinfusionen auf den Verzehr festgestellt. Wenn es auch, wie oben ausgeführt, Befunde gibt, die für die FFS als Informationsträger im Sinne der Hypothese von KENNEDY sprechen, steht der endgültige Beweis noch aus.

Einige Autoren halten Glycerin für den gesuchten Informationsträger. Glycerin ist Baustein von Triglyceriden, die den größten Teil der Körperfettmasse ausmachen. Entsprechende Untersuchungen (BJORNTORP et al., 1969; KRAL, 1976) haben ergeben, daß zwischen dem Plasmaglycerinspiegel und der Größe der Fettzellen eine positive Korrelation besteht. Da in vielen Fällen Änderungen der Körperfettmasse auf Änderungen der Größe der Fettzellen beruhen, könnte der Plasmaglycerinspiegel die Größe der Fettdepots widerspiegeln. Falls Glycerin tatsächlich dieses Signal sein sollte, müßte ein Anstieg des Plasmaglycerinspiegels vom betreffenden Kontrollzentrum als Vergrößerung der Fettzellen und damit des Depotfetts interpretiert werden. Kompensatorische Mechanismen müßten folglich zu einem Gewichtsverlust führen.

Mehreren Autoren gelang es, durch orale (GLICK, 1980; GRINKER et al., 1980), subkutane (RACOTTA and RUSSEK, 1977; WIRTSHAFTER and DAVIS, 1977; GRINKER et al., 1980), intraperitoneale (RACOTTA and RUSSEK, 1977), intraaortale (GLICK, 1980) und intraportale (REZEK and NOVIN, 1977) Applikation von Glycerin eine Verzehrsreduktion zu bewirken. Einige dieser Autoren (WIRTSHAFTER and DAVIS, 1977; GLICK, 1980; GRINKER et al., 1980) beobachteten nach Glycerinapplikation neben einer Verzehrsreduktion auch eine Abnahme des Körpergewichts. In keiner dieser Untersuchungen wurden jedoch die Plasmaglycerinspiegel bestimmt. In einer Arbeit wurde bei deutlich erhöhten Plasmawerten nach subkutaner Injektion von Glycerin keine Verzehrsdepression und keine Verringerung des Körper-

gewichts festgestellt (OM and HOHENEGGER, 1979). Daß hohe Plasmaglycerinspiegel alleine möglicherweise nicht ausreichen, die Nahrungsaufnahme zu reduzieren, zeigt die Tatsache, daß auch nach längerem Futterentzug (SCHOLZ et al., 1972) ein Anstieg der Glycerinkonzentration im Blut erfolgt. Nach WIRTSHAFTER (1977) kommt dem Glycerin nur dann eine Signalfunktion zu, wenn es von einem bestimmten, noch unbekannten Metabolitenmuster begleitet wird. Mit Langzeitinfusionen von Glycerin in den dritten Hirnventrikel (DAVIS et al., 1981) bei Ratten konnte eine deutliche Verzehrsdepression und eine Reduktion des Körpergewichts erzeugt werden. Dies könnte ein Indiz für einen im ZNS lokalisierten Wirkungsmechanismus sein.

Auch intracerebroventrikulär infundierte Glucose erzeugte, wenn auch in etwas geringerem Maße, eine Reduktion des Verzehrs und des Körpergewichts (DAVIS et al., 1981). Der Glucose wurde schon relativ früh eine wichtige Rolle vor allem im Rahmen der kurzfristigen Verzehrsregulation zugeschrieben. Nach MAYER'S glucostatistischer Theorie der Verzehrsregulation ist die Glucoseutilisationsrate hypothalamischer und möglicherweise auch peripherer Glucoserezeptoren für das Zustandekommen von Hunger und Sättigung verantwortlich (MAYER, 1953; MAYER and THOMAS, 1967; MAYER, 1973). Eine Reihe von Experimenten belegt die Existenz glucosesensitiver Rezeptoren im Hypothalamus. Im Verlauf von intravenösen Glucoseinfusionen nimmt die Frequenz der Aktionspotentiale von Neuronen im Bereich des VMH zu, während sie im VLH abnimmt (ANAND et al., 1964). Durch direkte Applikation von Glucose mittels Mikropipetten läßt sich die Frequenz der Aktionspotentiale dieser Neurone in derselben Weise beeinflussen (OOMURA, 1976). In neuerer Zeit werden allerdings eher periphere, vor allem hepatische Glucoserezeptoren, mit der kurzfristigen Verzehrsregulation in Verbindung gebracht. So konnte NOVIN (1977) zeigen, daß auch nach Ausschaltung des VMH periphere Glucoseinfusionen eine Verzehrsdepression hervorrufen. Auch scheinen Glucoseinfusionen in die Vena portae, zumindest kurzfristig den Verzehr

wirkungsvoller zu reduzieren (RUSSEK, 1970; BOOTH, 1972; CAMPBELL and DAVIS, 1974; BOOTH and JARMAN, 1976), als Glucoseinfusionen in andere Blutgefäße (JANOWITZ et al., 1949; BERNSTEIN and GROSSMAN, 1956; ADAIR et al., 1968; RUSSEK, 1970; CAMPBELL and DAVIS, 1974; SCHARRER et al., 1974). Dies spricht jedoch nicht dagegen, daß hypothalamische Glucoserezeptoren an der Sollwerteinstellung des Körpergewichts beteiligt und damit in die langfristige Regulation der Nahrungsaufnahme integriert sind (PANKSEPP, 1971). Ob Glucose als metabolischer Informationsträger im Sinne der Hypothese von KENNEDY (1953) in Frage kommt, ist aufgrund der vorliegenden Ergebnisse fraglich.

Neben Glucose bilden Ketonkörper unter bestimmten Bedingungen eine Hauptenergiequelle für das Gehirn. Sie werden zum großen Teil in der Leber, vorwiegend aus FFS, gebildet. Als Folge-metaboliten von FFS könnten auch sie möglicherweise dem Hypothalamus die Größe der Fettdepots "mitteilen".

Kontinuierliche intracerebroventrikuläre Infusionen von D,L-3-Hydroxybutyrat reduzierten das Körpergewicht bei Ratten ohne gleichzeitig den Verzehr zu beeinflussen (DAVIS et al., 1981). Der Gewichtsverlust müßte demnach durch erhöhte Aktivität oder gesteigerte Wärmeproduktion verursacht worden sein. Wie andere Untersuchungen zeigen (ADOLPH, 1947; BOYLE et al., 1978), muß eine Veränderung des Körpergewichts nicht immer von einer Veränderung des Verzehrs begleitet sein. Systematische Untersuchungen hinsichtlich der Rolle der Ketonkörper bei der Regulation der Nahrungsaufnahme stehen noch aus.

Ob die Plasmakonzentrationen einzelner Metaboliten auf direkte Weise den Verzehr beeinflussen, wird von einigen Autoren in Frage gestellt.

FRIEDMAN und STRICKER (1976) glauben, daß Fluktuationen in der Verfügbarkeit aller metabolischen Brennstoffe, einschließlich der in den Energiedepots gespeicherten, für das Zustandekommen von Hunger und Sättigung verantwortlich sind. Sie stellen die Leber, den Intestinaltrakt und die Fettdepots als Hauptlieferanten von Metaboliten in den Mittelpunkt

ihrer Betrachtungen und vermuten, daß die Leber das ZNS über die aktuelle Energiesituation informiert. Die Aufklärung so vielschichtiger Zusammenhänge bedarf jedoch noch weiterer Untersuchungen.

KENNEDY (1953) ging in seiner lipostatistischen Theorie davon aus, daß Metaboliten die Informationsträger des Energiestatus sind. Es wurde eine Reihe von Metaboliten auf ihre Signalwirkung untersucht. Die entsprechenden Ergebnisse sprechen für die Gültigkeit der lipostatistischen Theorie. Dennoch ist auch eine Informationsübertragung auf nervalem und endokrinem Weg denkbar.

Prostaglandine könnten beispielsweise in ein lipostatistisches Regulationssystem integriert sein. Im Fettgewebe wird Prostaglandin E_1 produziert. Dieses bewirkt bei subkutaner Applikation oder bei Injektion in den Hypothalamus eine Verzehrsdepression (BAILE et al., 1973).

Eine Reihe von Befunden hebt die Bedeutung der pankreatischen Inselzellhormone Insulin und Glucagon für die lipostatistische Verzehrsregulation hervor. Sie spielen bei der Regulation der Lipogenese und Lipolyse eine große Rolle (LEFEBVRE, 1972; LE MAGNEN, 1976). Über diese beiden Hormone sind Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel eng miteinander verknüpft und beide scheinen auch bei der Steuerung der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts mitzuwirken. Glucagon erzeugt bei längerer Applikation eine deutliche Erniedrigung (HOLLOWAY and STEVENSON, 1964; KATHER und SIMON, 1980), Insulin dagegen eine starke Zunahme (HOEBEL and TEITELBAUM, 1966; PANKSEPP et al., 1975; DE CASTRO et al., 1978; KATHER und SIMON, 1980) des Körpergewichts. Kurzfristig reduziert exogenes Glucagon den Verzehr, indem es die Mahlzeiten verkürzt (DE CASTRO et al., 1978; LANGHANS, 1981; GEARY et al., 1981b). Insulinapplikationen hingegen bewirken eine Hyperphagie durch Erhöhung der Mahlzeitenfrequenz (GEARY et al., 1981a). Neuere Untersuchungen sprechen für die Existenz von Rezeptoren für Insulin und Glucagon im Hypothalamus (OOMURA, 1976; KATHER und SIMON, 1980). Andere Autoren nehmen an, daß der Insulinspiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit die

Größe der Fettdepots anzeigt (WOODS and PORTE, 1978). So bewirkte intracerebroventrikulär infundiertes Insulin bei Pavianen eine dosisabhängige Abnahme der Futteraufnahme und des Körpergewichts (WOODS et al., 1979).

Nach Ansicht einiger Autoren bestimmt das Verhältnis zwischen der freigesetzten Insulin- und Glucagonmenge die Größe der Fettdepots und damit auch den Verzehr (WOODS et al., 1974; DE CASTRO et al., 1978). Wahrscheinlicher ist jedoch, daß beide Hormone ihre Wirkung auf den Verzehr über peripher induzierte metabolische Veränderungen, vor allem des Kohlenhydratstoffwechsels entfalten (BALAGURA et al., 1975; MARTIN and NOVIN, 1977; DE CASTRO et al., 1978; GEARY et al., 1981b). Die genauen Mechanismen sind jedoch noch nicht endgültig aufgeklärt.

Zur Überprüfung möglicher kausaler Zusammenhänge zwischen Plasmametaboliten, Hormonen und Verzehr bieten sich Versuchsbedingungen an, unter denen Tiere nach einer erzwungenen Änderung ihres Körpergewichts ihr Verzehrsverhalten freiwillig ändern.

GEARY et al. (1982) zeigten, daß während der kompensatorischen Hypophagie, einer Phase, in der Ratten zeitweilig ihre Futteraufnahme reduzieren, um die durch Insulininjektionen induzierte Zunahme des Körpergewichts rückgängig zu machen, Konzentrationsänderungen einer Reihe von Plasmametaboliten auftraten. So waren die Plasmakonzentrationen von Glucose, Glycerin, D-(-)-3-Hydroxybutyrat und freien Fettsäuren erhöht. Andere Autoren berichten von vergleichbaren Resultaten (RAMIREZ and FRIEDMAN, 1981). Die kompensatorische Hypophagie manifestierte sich sowohl in der Hell- als auch in der Dunkelpause in Form einer Reduktion der Mahlzeitengröße. Im Gegensatz zu den Plasmakonzentrationen der genannten Metaboliten war der gastrointestinale Nährstofftransit unverändert. Möglicherweise führte der verstärkte Einstrom von Metaboliten aus dem Fettgewebe ins Blut zur vorzeitigen Beendigung der Mahlzeiten. Ein Sättigungsmechanismus, der auf den Konzentrationen verfügbarer energiereicher Metaboliten basiert, wird von mehreren Autoren in Betracht gezogen (KENNEDY, 1953; BOOTH, 1972;

FRIEDMAN and STRICKER, 1976). Da GEARY et al. keine Hinweise auf eine Änderung der Glucoseutilisationsrate fanden, glauben sie, daß Glycerin, FFS und D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB) eher als Sättigungssignale in Frage kommen. Das Stoffwechselmuster der hypophagen Tiere war gekennzeichnet durch verstärkte Lipolyse, Ketogenese und Glykogenolyse. Glucagon vermag ein ähnliches Stoffwechselmuster zu induzieren. Außerdem führen Glucagoninjektionen zu einer Verzehrsdepression (DE CASTRO et al., 1978; LANGHANS, 1981; GEARY et al., 1981b). Somit könnten durchaus auch Glucagon oder das Plasmakonzentrationsverhältnis von Insulin zu Glucagon für die kompensatorische Hypophagie verantwortlich sein. Ob die Plasmakonzentrationen dieser Hormone während der kompensatorischen Hypophagie verändert sind, ist noch nicht geklärt.

Wenn es jedoch gelänge, durch eine Erhöhung der Plasmaspiegel der genannten Metaboliten den Verzehr zu reduzieren, wäre das ein Hinweis darauf, daß Blutmetaboliten den Verzehr beeinflussen. Die kompensatorische Hypophagie könnte damit eine Folge der erhöhten Plasmametaboliten Spiegel sein. Ein ähnliches Plasmametabolitenmuster wie es während der kompensatorischen Hypophagie auftritt, läßt sich durch Injektionen von Heparin erzeugen.

Von Heparin und ähnlichen Polyanionen weiß man, daß sie die hauptsächlich im Fettgewebe und in der Leber lokalisierte Lipoproteinlipase (LPL) in die Blutbahn freisetzen (ROBINSON, 1963; VAN TOL, 1980). Die LPL ist ein an der Endotheloberfläche der Kapillaren lokalisiertes Enzym (NILSSON-EHLE, 1980). Ihre physiologische Aufgabe besteht darin, Triglyceride und Phospholipide von Chylomikronen und Lipoproteinen zu hydrolysieren (ROBINSON, 1970; SMITH and SCOW, 1979; NILSSON-EHLE, 1980). Injektionen von Heparin führen demnach zu einem Anstieg der FFS und des Glycerins im Plasma. Falls erhöhte Plasmaspiegel von FFS und/oder Glycerin mit dem Sättigungsgeschehen in Zusammenhang stehen, müßten Injektionen von Heparin oder von Heparinoiden die Nahrungsaufnahme reduzieren.

Um diese Hypothese zu überprüfen, injizierten wir den Ratten Na-Pentosanpolysulfat (Sp-54^R, Bene Chemie, München), das

die LPL in stärkerem Maße freizusetzen vermag als Heparin (WOLFF, 1962), andererseits aber die Blutgerinnung nicht so stark beeinflußt.

Eine fettreiche kohlenhydratarme Diät verändert den Intermediärstoffwechsel derart, daß vereinfacht ausgedrückt, die Kohlenhydrate geschont und dafür verstärkt Nichtkohlenhydrate metabolisiert werden (EISENSTEIN et al., 1974; GEARY et al., 1979). Außerdem erzeugt sie im Anschluß an eine Mahlzeit einen starken lipämischen Zustand und stellt der LPL somit mehr Substrat zur Verfügung. Die Basalwerte der Plasmakonzentrationen von FFS, Glycerin und 3-HB liegen bei fettreich ernährten Tieren höher als bei kohlenhydratreich gefütterten Tieren (LEVIS et al., 1977).

Wir verglichen deshalb den Einfluß von Na-Pentosanpolysulfat-Injektionen auf den Verzehr und auf die Konzentrationen von Plasmametaboliten bei mit fettreicher Diät (=HF-Diät) und bei mit kohlenhydratreicher Diät (HK-Diät) gefütterten Ratten. Des weiteren wurde der Einfluß subkutaner Injektionen von Glycerin und D,L-(-)-3-Hydroxybutyrat auf den Verzehr und das Plasmametabolitenmuster von Ratten untersucht.

MATERIAL UND METHODEN

Tiermaterial und Haltungsbedingungen

Bei allen Versuchen wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten (IWV, Gelting) verwendet. Die Tiere wurden einzeln in Drahtkäfigen bei einer Raumtemperatur von 24 - 26°C und Hell-Dunkel-Perioden von jeweils 12 h gehalten. Die Dunkelphase dauerte bei allen Versuchen von 10 Uhr bis 22 Uhr. Bei der Aufstallung betrug das Körpergewicht der Tiere 180 - 200 g. Die Körpergewichte zum Zeitpunkt der Versuche sind in Tabelle 5 angegeben.

Die Tiere erhielten entweder eine pulverförmige kohlenhydratreiche (=HK), oder eine fettreiche (=HF) Diät, die beide etwa 16,8 kJ umsetzbarer Energie pro Gramm aufwiesen und die gleichen Prozentgehalte an Protein, Vitaminen und Mineralsalzen hatten. Die genaue Zusammensetzung der Diäten ist aus den Tabellen 1 bis 4 zu ersehen. Trinkwasser stand ständig zur Verfügung.

Von der Aufstallung bis zum Versuchsbeginn hatten die Tiere etwa zwei Wochen Zeit, sich an die Haltungsbedingungen zu gewöhnen. Während dieser Zeit wurden die Ratten an die im Versuch durchzuführenden Manipulationen gewöhnt, um Angst und Aufregung der Tiere und damit Beeinträchtigungen der Ergebnisse (GÄRTNER et al., 1980) soweit wie möglich auszuschalten.

Futteraufnahme

Die aufgenommene Futtermenge wurde durch Wiegen der Futternäpfe auf 0,1 g genau bestimmt. Dabei wurde auch das von den Tieren verstreute Futter berücksichtigt.

In den Tabellen 6, 7, 9 und 10 sind die Zeitpunkte angegeben, zu denen die kumulative Futteraufnahme bestimmt wurde.

Tabelle 1

Zusammensetzung der kohlenhydratreichen Diät (=HK-Diät)

Kasein ¹⁾	13,0 %
Maisstärke	76,7 %
Sojaöl	3,3 %
Mineralsalzmischung (s. Tabelle 3)	5,0 %
Vitaminmischung (s. Tabelle 4)	2,0 %
	100,0 %

Tabelle 2

Zusammensetzung der fettreichen Diät (=HF-Diät)

Kasein ¹⁾	13,0 %
Maisstärke	-----
Sojaöl	3,5 %
Rindertalg	23,6 %
Schweineschmalz	12,9 %
Mineralsalzmischung (s. Tabelle 3)	5,0 %
Vitaminmischung (s. Tabelle 4)	2,0 %
Hostalenpulver	40,0 %
	100,0 %

- 1) Säurekasein, Firma Meggle GmbH, Reitmehring,
88,3 % Rohprotein, mit 1 % DL-Methionin ergänzt

Tabelle 3

Zusammensetzung der in Tabelle 1 und 2 erwähnten Mineral-
salzmischung

CaCO_3	12,500 g
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	11,700 g
K_2HPO_4	8,350 g
NaCl	6,250 g
Na_2HPO_4	5,800 g
$\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$	4,160 g
Fe-Citrat	0,370 g
$\text{MnSO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$	0,380 g
ZnCO_3	0,066 g
$\text{CuSO}_4 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$	0,016 g
KJ	0,033 g
NaF	0,008 g
	50,000 g

Tabelle 4

Zusammensetzung der in Tabelle 1 und 2 erwähnten Vitamin-
mischung

Vitamin A	5000 IE
D ₃	1000 IE
E	100 mg
K ₃	2 mg
C	20 mg
B ₁ x HCl	20 mg
B ₂	20 mg
B ₆ x HCl	10 mg
B ₁₂	30 mcg
Biotin	200 mcg
Folsäure	2 mg
Nikotinsäure	50 mg
Ca-Pantotenat	50 mg
Cholinchlorid	2 mg
Inosit	250 mg
p-Aminobenzoesäure	100 mg
Maisstärke ad	20 g

Injektionen

Alle Injektionen erfolgten subkutan mittels kleiner Kanülen (L18). Als Injektionsstelle wurde der Nackenbereich zwischen den Schulterblättern gewählt. Angaben über Art, Dosis und Zeitpunkte der Injektionen sind in den entsprechenden Versuchsbeschreibungen zu finden.

Blutentnahme

In den Versuchen 1b, 2b, 4b, 5b und 6b wurde den Ratten in Äthernarkose nach Eröffnung der Bauchhöhle eine Blutprobe aus der Aorta entnommen. Die Punktion erfolgte mit Kanülen vom Typ L2. Da in den Experimenten 1b und 2b für die Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) Citratblut benötigt wurde, verwendeten wir hier 10 ml-Spritzen, in die 0,5 ml Natriumcitratlösung (0,11 mol/l) vorgelegt wurden. Nach der Gewinnung von etwa 8 - 10 ml Blut wurde Natriumcitratlösung bis zu 10 % des Gesamtvolumens hinzugefügt. Bei allen anderen Versuchen fanden heparinisierte 10 ml-Monovetten Verwendung.

Blutglucose

Die Glucosebestimmungen im Vollblut wurden mit einer Testkombination der Firma Boehringer GmbH, Mannheim, nach der GOD-Perid-Methode durchgeführt.

Glucose wird durch die Glucoseoxidase (GOD) zu Gluconsäure und Wasserstoffperoxid oxidiert. Aus dem anfallenden Wasserstoffperoxid wird mittels Peroxidase Sauerstoff abgespalten, der den reduzierten Farbstoff Perid oxidiert. Die Konzentration der Blutglucose wird aus der bei 436 nm im Photometer gemessenen Zunahme der Farbtintensität berechnet.

Freie Fettsäuren

Die freien Fettsäuren im Plasma wurden titrimetrisch nach der von ANNISON (1960) modifizierten Methode von DOLE (1956) bestimmt. Das Plasma wurde zweimal mit einem angesäuerten n-Heptan-Isopropanol-Gemisch extrahiert. Danach wurde das Heptan im Vakuumverdampfer bei 70°C abgedampft. Der Rückstand (FFS) wurde schließlich in Äthanol gelöst und mit 0,01 n äthanolischer KOH gegen einen Nilblauindikator im CO₂-freien Stickstoffstrom titriert.

D-(-)-3-Hydroxybutyrat

D-(-)-3-Hydroxybutyrat wurde nach der Methode von WILLIAMSON und MELLANBY (1962) bestimmt. D-(-)-3-Hydroxybutyrat wird durch 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase und NAD oxidiert. Dabei entstehen Acetoacetat, NADH und Protonen. Aus der bei 365 nm im Photometer gemessenen Extinktionszunahme wurde unter Berücksichtigung einer Konstanten und eines Verdünnungsfaktors der Gehalt an D-(-)-3-Hydroxybutyrat im Plasma berechnet.

Freies Glycerin

Die Bestimmung des freien Glycerins im Plasma erfolgte mit einer Testkombination der Firma Boehringer GmbH, Mannheim. Glycerin wird durch Glycerinkinase und ATP zu Glycerin-3-phosphat phosphoryliert. Das dabei entstehende ADP wird mittels Pyruvatkinase in Gegenwart von Phosphoenolpyruvat unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP übergeführt. Schließlich wird Pyruvat in Gegenwart von NADH mittels Lactatdehydrogenase zu Laktat hydriert, wobei NADH zu NAD oxidiert wird. Die in dieser Reaktion verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der Glycerinmenge. Aus der bei 365 nm gemessenen Extinktionsabnahme läßt sich die Plasmakonzentration von freiem Glycerin berechnen.

Leberglykogen

Zur Bestimmung des Leberglykogengehaltes wurde gleichzeitig mit der oben beschriebenen Blutgewinnung ein Stück des linken Leberlappens abgetrennt und mit Hilfe einer in flüssigen Stickstoff getauchten Zange sofort tiefgefroren. Die Proben wurden bis zur Analyse bei -20°C aufbewahrt. Zur Bestimmung wurden etwa 500 mg der tiefgefrorenen Leber in ein Zentrifugenglas eingewogen, mit 2 ml 30 % iger KOH versetzt und etwa 30 min in ein siedendes Wasserbad gehalten, bis das Gewebe aufgelöst war. Nach Abkühlung wurden 3,5 ml absolutes Äthanol zugesetzt. Anschließend wurde bei 4000 U/min 10 Minuten zentrifugiert, der Überstand abgegossen, und das restliche Äthanol etwa 2 h im siedenden Wasserbad abgedampft. Das Rohglykogen (Sediment) wurde in 2 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 2 ml 4 N HCl im siedenden Wasserbad 2 h hydrolysiert. Das abgekühlte Hydrolysat wurde mit 2 N Na_2CO_3 unter ständigem Schütteln neutralisiert (Kontrolle mit Indikatorpapier) und in einen 100 ml-Meßkolben filtriert. Nach mehrfachem Spülen mit kleinen Mengen Aqua dest. folgte das Auffüllen auf 100 ml. Anschließend wurde die Glucosekonzentration des Hydrolysats mit der oben beschriebenen GOD-Perid-Methode bestimmt, wobei eine Enteiweißung nicht mehr erforderlich war. Aus dem Glucosegehalt wurde die Leberglykogenmenge unter Berücksichtigung des bei der Hydrolyse aufgenommenen Wassers (10 %) berechnet. Die Angabe des Glykogengehaltes im Ergebnisteil der Arbeit erfolgt in Prozent des Leberfrischgewichts.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Heparinoide wie Na-Pentosanpolysulfat (PPS) hemmen, wenn auch in geringerem Ausmaß als Heparin, die Blutgerinnung vor allem durch Inaktivierung des Thrombins. Die PTT ist ein Parameter, der zur Beurteilung des endogenen Gerinnungssystems verwendet werden kann. Sie eignet sich auch für die

Prüfung der gerinnungshemmenden Wirkung von PPS.

Nach der beigefügten Arbeitsvorschrift wurde die PTT im Plasma sofort nach der Gewinnung des Citratbluts mit Hilfe einer Testkombination der Firma Boehringer GmbH, Mannheim, bestimmt.

Hämatokrit

Da Heparinoide die Blutgerinnung hemmen, könnten nach Injektionen von PPS Blutungen aufgetreten sein. Deshalb wurde der Hämatokrit ermittelt. Die Bestimmung erfolgte mit Hilfe einer Mikrohämatokritzentrifuge (Mikrofuge, Heraeus-Christ GmbH, Osterode).

Statistik

In den Abbildungen und Tabellen sind die Ergebnisse jeweils in Form der Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern dargestellt. Gruppenunterschiede wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes auf ihre Signifikanz geprüft (signifikant: $p < 0,05$).

VERSUCHE UND ERGEBNISSE

Eine Zusammenstellung aller Versuchsanordnungen zeigt die Tabelle 5. Sie enthält Angaben über die verwendeten Ratten (Anzahl, Körpergewicht, Gruppeneinteilung), die gefütterte Diät sowie die gemessenen Parameter.

Versuche mit Na-Pentosanpolysulfat (PPS)

Versuchsdurchführung:

Heparinoide wie Na-Pentosanpolysulfat setzen die im Fettgewebe und in der Leber lokalisierte Lipoproteinlipase (LPL) in die Blutbahn frei. Durch Hydrolyse von Triglyceriden und Phospholipiden der Chylomikronen und Lipoproteine im Plasma bewirkt die freigesetzte Lipoproteinlipase einen Anstieg der Plasmakonzentrationen der freien Fettsäuren (FFS) und des Glycerins. Da diese Metaboliten mit der Induktion der Sättigung in Zusammenhang gebracht wurden (s. Literaturteil), sollte der Einfluß von Na-Pentosanpolysulfat auf die Futteraufnahme und verschiedene Blutmetaboliten (Glucose, FFS, Glycerin, 3-HB) untersucht werden. Durch die Bestimmung der PTT und des Hämatokrits wurde die blutgerinnungshemmende Wirkung von PPS-Injektionen überprüft.

Eine Hälfte der Tiere erhielt Na-Pentosanpolysulfat als 4 % ige Lösung in der Dosis von 55 mg/kg Körpergewicht als subkutane Injektion, die andere Hälfte (Kontrollgruppe) eine 0,9 % ige NaCl Lösung von gleichem Volumen. In Versuch 3 wurden die Injektionen am Beginn der Hellphase (22 Uhr), in allen anderen Versuchen am Beginn der Dunkelphase (10 Uhr) durchgeführt.

In den Versuchen 1a und 2a wurde der Einfluß von PPS auf den Verzehr untersucht. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die Zeitpunkte festgelegt, zu denen in den folgenden, unter identischen Bedingungen durchgeführten Experimenten (1b und 2b) auch Blutproben aus der Aorta für die Bestimmung der Plasmametaboliten gewonnen wurden (Tab.5). Blutproben wurden 2, 6, 12 und 24 h nach der Injektion entnommen. Das daraus gewonnene Plasma wurde bis zur Bestimmung der Metaboliten (FFS, Glycerin, 3-HB) bei -20°C aufbewahrt.

Tabelle 5: Übersicht über die Versuche

Ver- such Nr.	Test- substanz	Diet	Mittleres Körper- gewicht der Ratten 1)	Gesamt- zahl der Tiere	Futtermenge Zeitpunkte (Stunden p.i.)	Futtermenge Zeitpunkte (Stunden p.i.)	Blutentnahme Zeitpunkte (Stunden p.i.)	FFS im Plasma	B e s t i m m u n g e n	Blut- glucose glykone	Leber- glykone	PT- Zeit
1a	PPS ²⁾	HK	335g	16	zu allen Zeitpunkten (s. Tab. 6)	8/8 ³⁾						
1b	PPS	HK	317g	50	1, 2 4, 5, 6 8, 12 24	25/25 ⁵⁾ 19/19 13/13 7/7	2 6 12 24	6/6 6/6 6/6 6/6	X ⁴⁾ X X X X	X X X X	X X X X	X X X X
2a	PPS	HF	243g	15	zu allen Zeitpunkten (s. Tab. 6)	8/7						
2b	PPS	HF	248g	56	1, 2 4, 6 8, 12 24	28/28 ⁶⁾ 21/21 14/14 7/7	2 6 12 24	7/7 7/7 7/7 7/7	X X X X	X X X X	X X X X	X X X X
3 ⁷⁾	PPS	HK	318g	21	12	11/10						
4a	Glycerin	HK	312g	40	zu allen Zeitpunkten (s. Tab. 9)	20/20						
4b	Glycerin	HK	325g	42	2 4, 6	11/11 11/11	1,5 6	10/10 10/10	X X	X X	X X	X X
5a	Glycerin	HF	431g	30	zu allen Zeitpunkten (s. Tab. 9)	15/15						
5b	Glycerin	HF	435g	32	2, 3, 4, 5	11/11	0 5	-/10 11/11	X X	X X	X X	X X
6a	D,L-3-HB	HK	310g	30	zu allen Zeitpunkten (s. Tab. 10)	15/15						
6b	D,L-3-HB	HK	325g	54	1 2, 4, 5, 6 8	30/24 20/16 10/8	1,5 6 9	10/8 10/8 10/8	X X X	X X X	X X X	X X X

1) Körpergewicht der Ratten am Versuchstag

2) PPS = Na-Pentosanpolysulfat

3) Tierzahl: Versuchstiere/Kontrolltiere

4) X = Bestimmung wurde durchgeführt

5) In der Tabelle 6 wurden die Daten der kumulativen Futtermenge von Versuch 1a und 1b zusammengefasst.

6) In der Tabelle 6 wurden die Daten der kumulativen Futtermenge von Versuch 2a und 2b zusammengefasst.

7) Die Injektionen erfolgten um 22 Uhr.

Ergebnisse

Futterraufnahme:

Injektionen von Na-Pentosanpolysulfat führten sowohl bei kohlenhydratreich (=HK) gefütterten (Abb.1), als auch bei fettreich (=HF) gefütterten Ratten (Abb.2) zu einer signifikanten Reduktion der Futterraufnahme. Bei den mit HK-Diät gefütterten Tieren dauerte die einer PPS-Injektion folgende Reduktion der Nahrungsaufnahme mindestens 6 h. Bei den mit HF-Diät ernährten Ratten waren die Differenzen in der Futterraufnahme zwischen den Kontrollen und den Versuchstieren bis 24 h nach der Injektion signifikant. Beide Gruppen kompensierten die nach der Injektion von PPS aufgetretene Hypophagie nicht innerhalb von 24 h. In der Tabelle 6 wurden die Daten der kumulativen Futterraufnahme der Versuche 1a und 1b bzw. der Versuche 2a und 2b zusammengefaßt. Die durch PPS induzierte relative Verzehrsdepression (Kontrollen = 100 %) war bei den fettreich gefütterten Tieren signifikant größer als bei den mit HK-Diät ernährten Ratten (Tab.6). In Versuch 3 wurde bei den kohlenhydratreich gefütterten Ratten eine PPS-Injektion am Beginn der Hellphase (22 Uhr) durchgeführt. Wie Tabelle 7 zeigt, scheint die durch PPS hervorgerufene Verzehrsdepression während der Hellphase noch größer zu sein (73 % des Verzehrs der Kontrolltiere) als während der Dunkelfase (92 % des Verzehrs der Kontrolltiere, 12 h-Werte der Tabelle 6).

Konzentration der freien Fettsäuren (FFS) im Plasma:

Injektionen von Na-Pentosanpolysulfat erzeugten einen signifikanten Anstieg der Plasmakonzentrationen von FFS. Sowohl bei den HK-Ratten als auch bei den HF-Ratten waren die Plasmaspiegel der FFS mindestens 12 h lang signifikant ($p < 0,01$) erhöht (Abb.3), wobei die höchsten Plasmaspiegel in beiden Versuchen 2 h nach der Injektion gemessen wurden. Die Plasmakonzentrationen der FFS waren bei den kohlenhydratreich ernährten Kontrolltieren deutlich niedriger als bei den fettreich gefütterten Kontrollen. Der relative Anstieg der Plasmawerte der FFS 2 h post injectionem (p.i.) um das Drei-

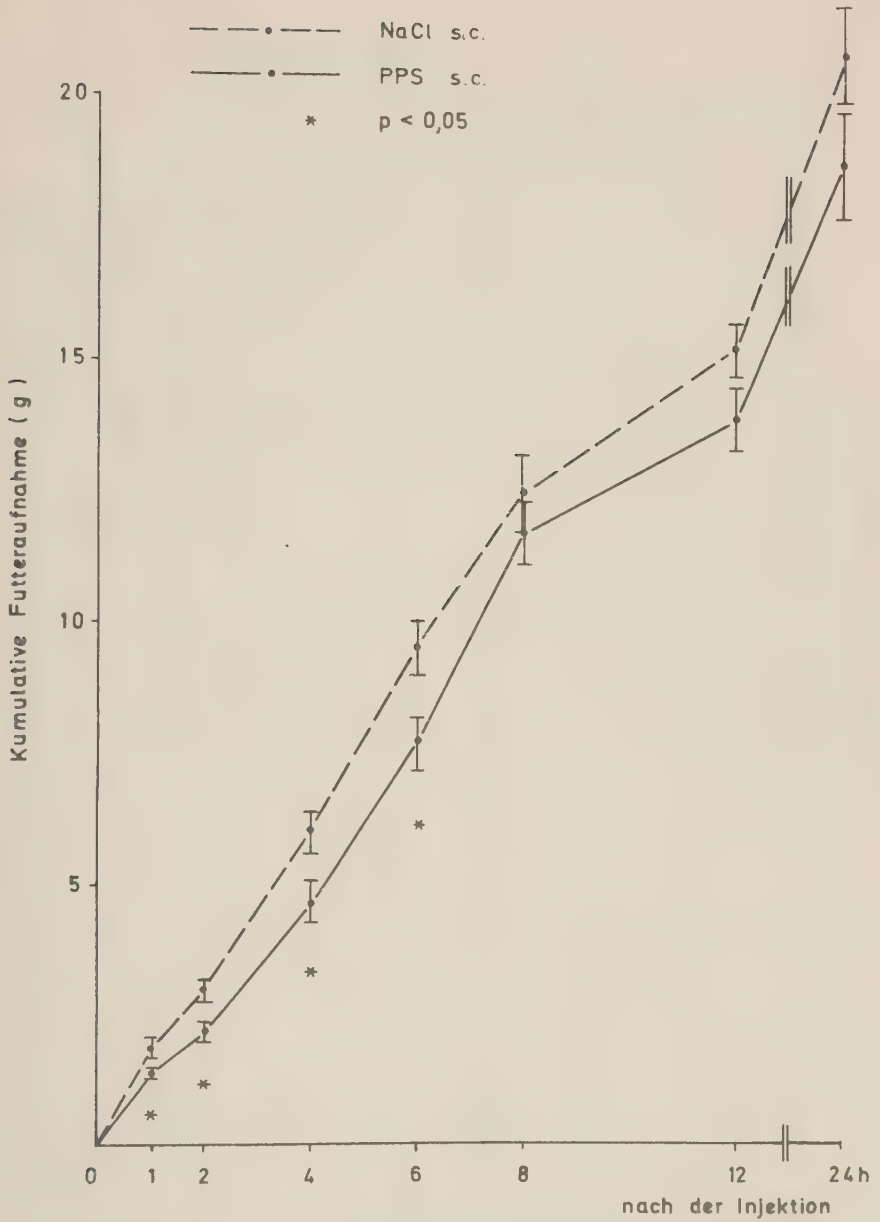


Abb.1 : Einfluß von Na-Pentosanpolysulfat (PPS) auf die Futteraufnahme bei HK-Ratten

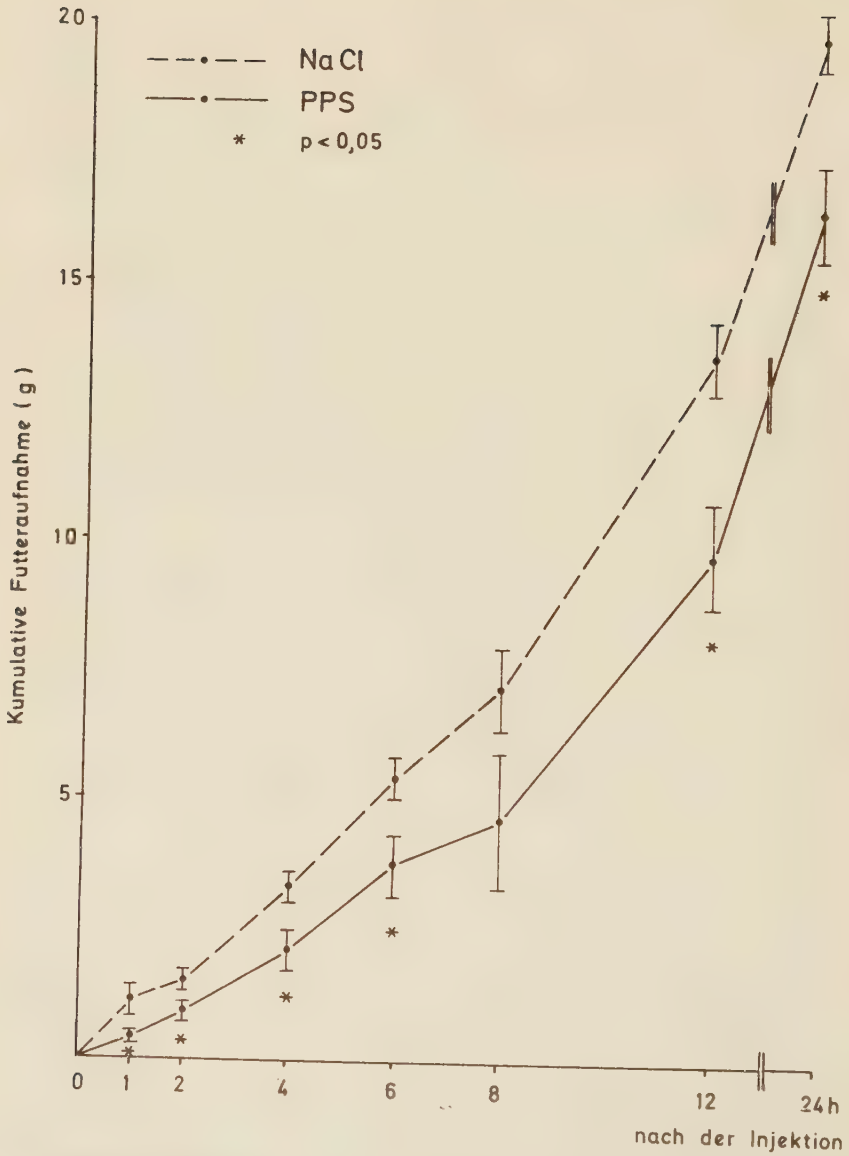


Abb.2 : Einfluß von Na-Pentosanpolysulfat (PPS) auf die Futteraufnahme bei HF-Ratten

Tabelle 6: Einfluß von Na-Pentosanpolysulfat auf die kumulative Futteraufnahme, angegeben in Prozent der Kontrolltiere (=100 %)

Zeitpunkte (h p.i.) Futter	1	2	4	6	8	12	24
HK-Diät	76 ± 7 p < 0,05	74 ± 6	80 ± 6	81 ± 5	94 ± 5	92 ± 4 p < 0,05	89 ± 5
HF-Diät	41 ± 9	62 ± 11	56 ± 11	68 ± 11	66 ± 10	72 ± 7	83 ± 6

Tabelle 7: Einfluß von Na-Pentosanpolysulfat (PPS) auf die kumulative Futteraufnahme während der Heilphase bei HK-Ratten

Verzehr Tier- gruppe	absolut (g)	relativ (%)
PPS	4,6 ± 0,5 p < 0,05	73
NaCl	6,3 ± 0,6	100

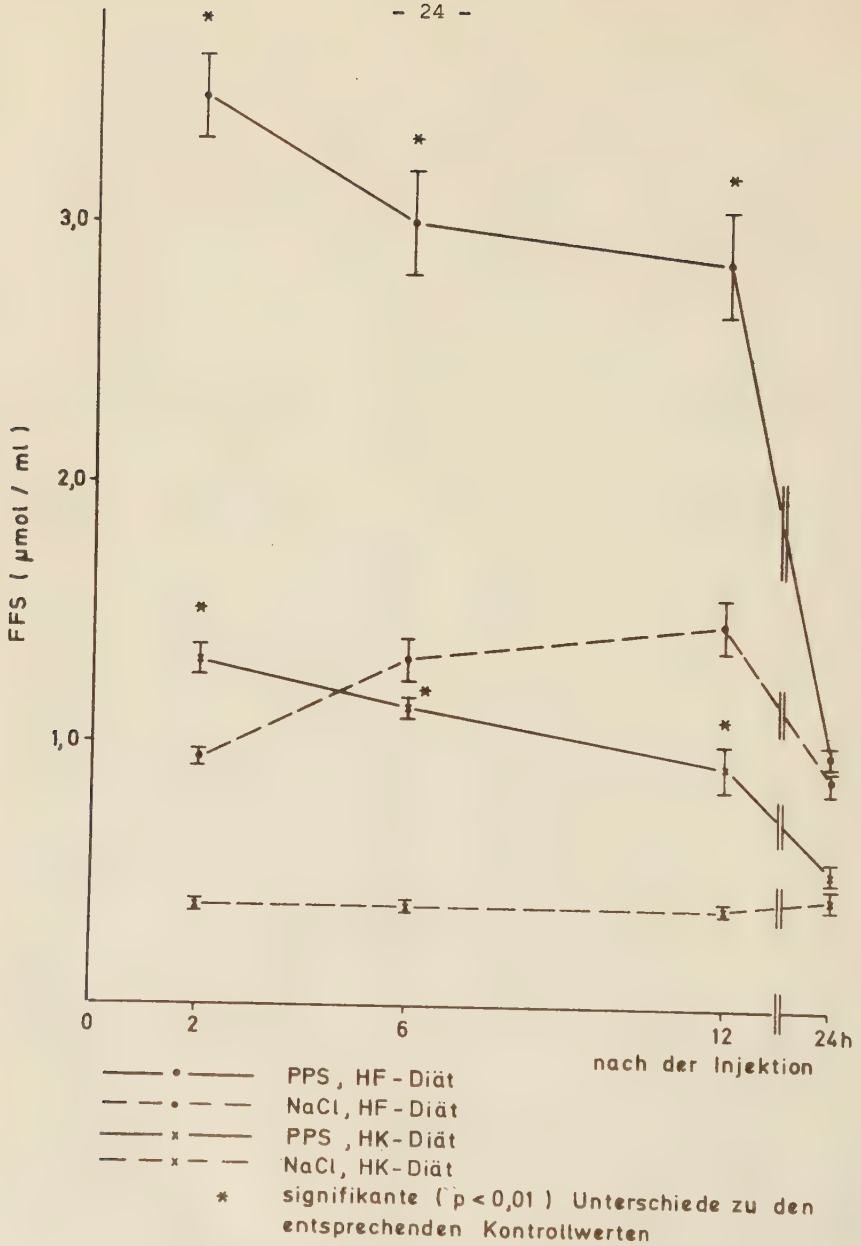


Abb.3 : Einfluß von Na-Pentosanpolysulfat (PPS) auf die Plasmakonzentration der freien Fettsäuren (FFS)

bis Vierfache war in Versuch 1b und 2b ähnlich. Im Gegensatz zu den mit HK-Diät gefütterten Kontrolltieren stieg bei den mit HF-Diät ernährten Kontrollen der Plasmaspiegel der FFS im Verlauf der Dunkelfase signifikant ($p < 0,002$) an.

Plasmaglycerinkonzentration:

PPS-Injektionen erzeugten einen signifikanten Anstieg der Plasmaglycerinkonzentrationen (Abb.4). In beiden Versuchen waren die Plasmawerte mindestens 12 h lang erhöht. Die höchsten Plasmaspiegel wurden wiederum 2 h p.i. gemessen. Die Basalspiegel von Glycerin lagen bei den kohlenhydratreich gefütterten Kontrolltieren niedriger als bei den fettreich gefütterten Kontrollen, bei denen während der ersten 6 h der Dunkelfase ein nicht signifikanter Anstieg der Glycerinwerte festgestellt wurde.

Plasmakonzentrationen von D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB):

Injektionen von Na-Pentosanpolysulfat bewirkten bei den HK-Ratten keine signifikante Änderung der 3-HB-Plasmaspiegel (Abb.5). Bei den HF-Ratten riefen PPS-Injektionen einen signifikanten ($p < 0,05$) Anstieg der Plasmakonzentration von 3-HB 6 h p.i. hervor. Anders als bei den kohlenhydratreich gefütterten Kontrollen zeigten die fettreich ernährten Kontrolltiere im Verlauf der Dunkelfase einen nicht signifikanten Anstieg von 3-HB.

Blutglucosekonzentration:

PPS-Injektionen hatten keinen Einfluß auf die Blutglucosekonzentrationen bei kohlenhydratreich gefütterten Ratten (Abb.6). Bei den fettreich ernährten Ratten wurden keine Blutglucosebestimmungen durchgeführt.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Hämatokrit:

Injektionen von Na-Pentosanpolysulfat beeinflussten die PTT bei allen Tieren in beiden Versuchen in gleichem Ausmaß. Deshalb wurden die Daten von allen Tieren in Tabelle 8 zusammengefaßt. PPS bewirkte eine verlängerte PTT in den ersten 12 h p.i., hatte aber keinen Einfluß auf den Hämatokrit (Tab.8).

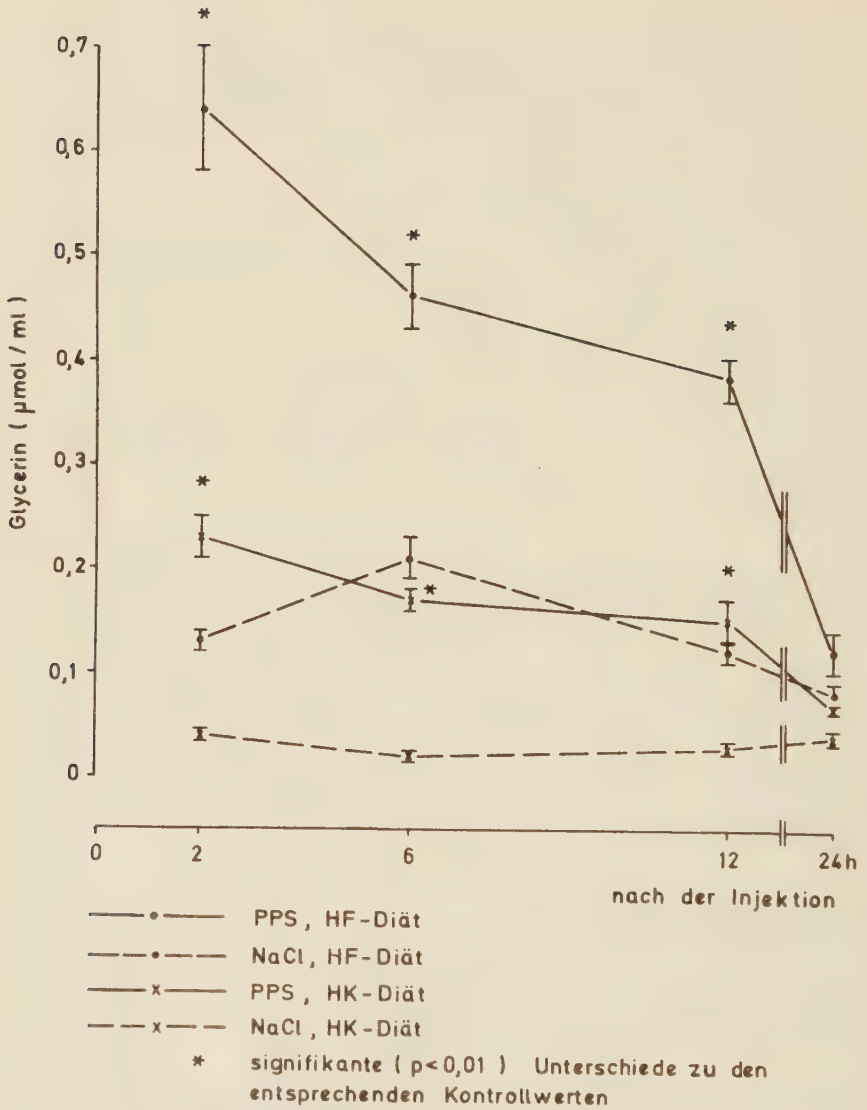


Abb.4 : Einfluß von Na-Pentosanpolysulfat (PPS) auf den Plasmaglycerinspiegel

- 27 -
* $p < 0,05$

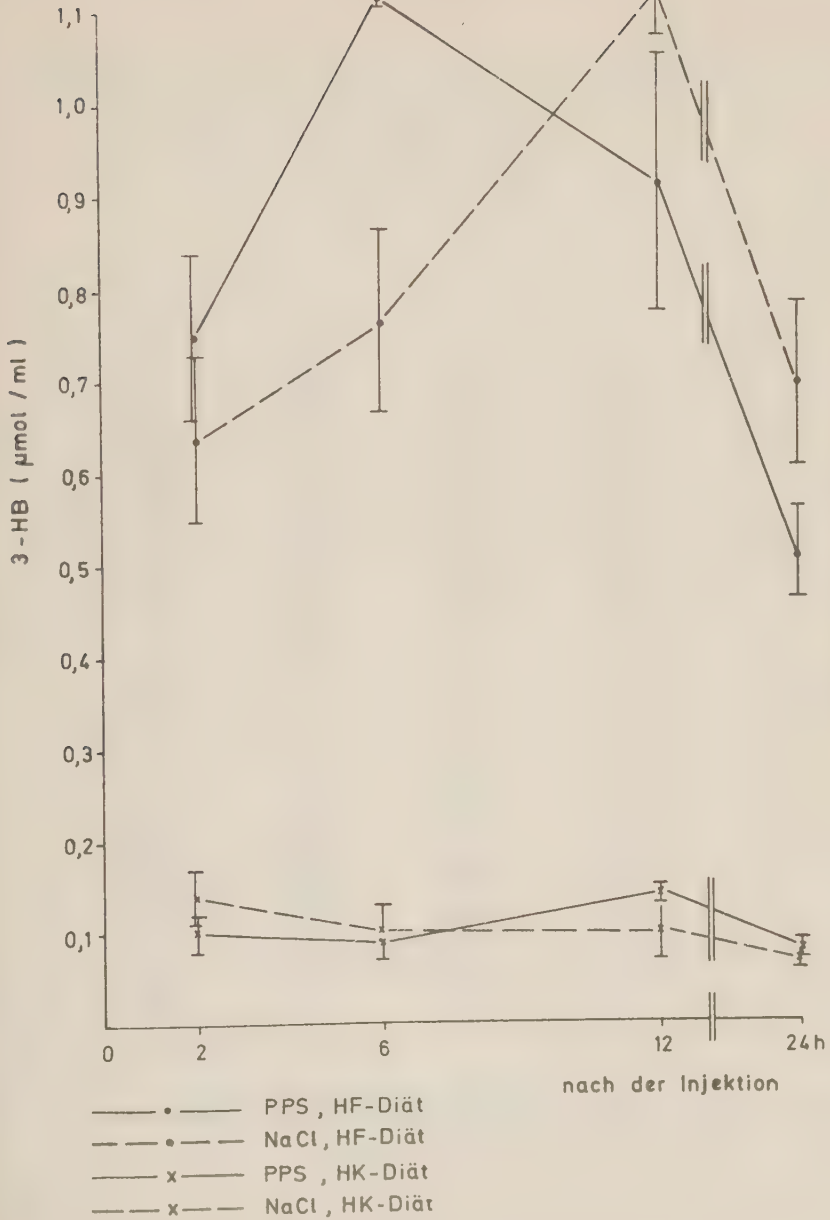


Abb.5 : Einfluß von Na-Pentosanpolysulfat (PPS) auf die plasmakonzentration von D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB)

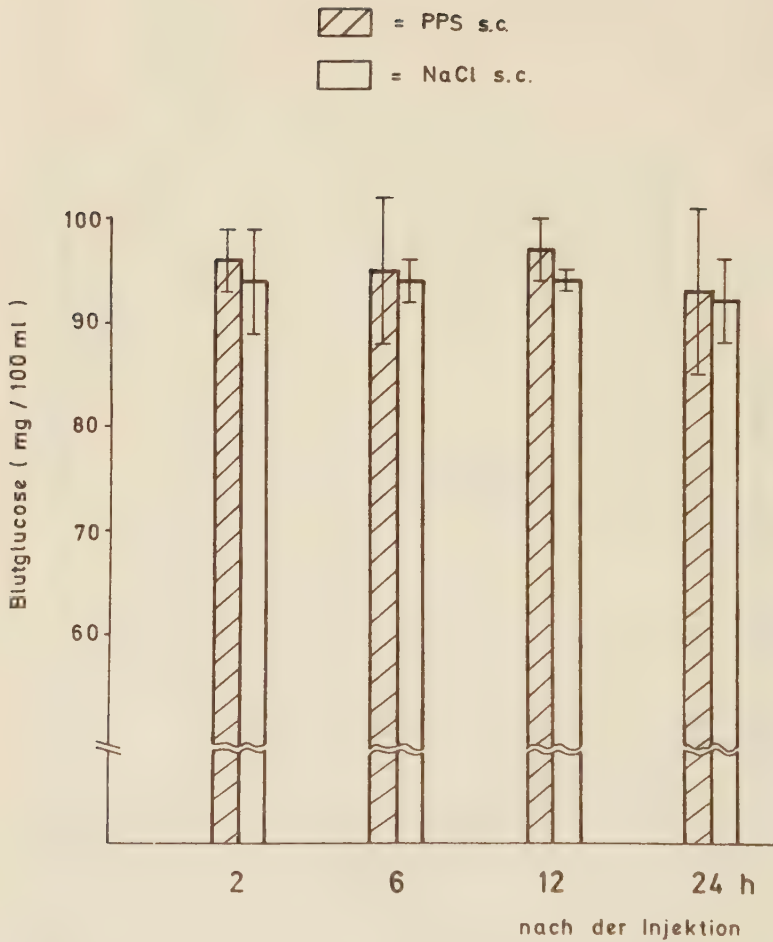


Abb.6 : Einfluß von Na-Pentosanpolysulfat (PPS) auf den Blutglucosespiegel bei HK-Ratten

Tabelle 8: Einfluß von Na-Pentosanpolysulfat (PPS) auf die partielle Thromboplastinzeit (PTT) und den Hämatokrit

PTT (sec)

h p.i. Tier- gruppe	2	6	12	24
NaCl	25	20	23	20
	$p < 0,002$	$p < 0,002$	$p < 0,002$	-----
PPS	> 180	87	27	20

Hämatokrit (%)

h p.i. Tier- gruppe	2	6	12	24
NaCl	37	37	36	38
PPS	37	37	36	35

Versuche mit Glycerin

Versuchsdurchführung:

Die bei den Versuchen mit Na-Pentosanpolysulfat erhaltenen Ergebnisse zeigen, daß die durch Injektion von PPS verursachte Reduktion der Futteraufnahme eng mit der Erhöhung der Plasmakonzentrationen der FFS und des Glycerins korreliert war. Mehreren Autoren gelang es, durch Applikation von Glycerin eine Verzehrsdepression und/oder eine Reduktion des Körpergewichts auszulösen (RACOTTA and RUSSEK, 1977; WIRTSHAFTER and DAVIS, 1977; REZEK and NOVIN, 1977; GLICK, 1980; GRINKER et al., 1980). Da nur in einer Arbeit (OM and HOHENEGGER, 1979) nach subkutaner Applikation von Glycerin neben dem Verzehr auch die Plasmakonzentration von Glycerin bestimmt wurde, haben wir den Einfluß von Injektionen von Glycerin (wasserfrei, reinst, Firma Merck, Darmstadt) auf den Verzehr und die Plasmaglycerinkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion geprüft. Aus verschiedenen Veröffentlichungen (BJORNTORP et al., 1969; BORTZ et al., 1972; BRAY and CAMPFIELD, 1975) geht hervor, daß Glycerinapplikationen nur zu einem kurzzeitigen Anstieg der Plasmaglycerinspiegel führen und daß Glycerin rasch aus der Blutbahn eliminiert wird. Ziel einiger Vorversuche war es deshalb, durch entsprechend hohe Dosen von Glycerin wenigstens über einige Stunden einen Anstieg der Plasmaglycerinkonzentration zu erzielen, der den nach Injektionen von PPS gefundenen Werten in etwa entsprach. Als geeignet erwies sich die bei allen hier beschriebenen Glycerinversuchen eingesetzte Dosis von 660 mg/kg Körpergewicht, die als 40 % ige Lösung subkutan appliziert wurde. Die Kontrolltiere erhielten eine äquiosmolare (12,5 % ige) NaCl Lösung. Die Injektionen erfolgten am Beginn der Dunkelphase (10 Uhr). Auch in diesem Fall führten wir zuerst Futteraufnahmeversuche durch (Versuch 4a und 5a). In Tabelle 9 ist der relative kumulative Verzehr der Versuchstiere im Vergleich zum kumulativen Verzehr der Kontrolltiere (=100 %) angegeben. Aufgrund dieser Resultate bestimmten wir die Zeitpunkte, zu denen in den folgenden, unter identischen Bedingungen durch-

Tabelle 9: Einfluß einer Glycerininjektion auf die kumulative Futteraufnahme, angegeben in Prozent der Kontrolltiere (=100 %)

Zeitpunkte h p.i. Futter	2	3	4	5	6	8	12	24
HK-Diät	100	84	68	72	63	83	95	99
HF-Diät	104	95	87	76	83	89	91	95

geführten Versuchen (4b und 5b) die Plasmakonzentrationen von Glycerin und anderen Metaboliten (FFS, 3-HB, Blutglucose) bestimmt wurden (s. Tab.5). Da die Futteraufnahmedaten dieser Versuche gut mit denen der Versuche 4a und 5a übereinstimmten, werden die betreffenden Werte nicht aufgeführt.

Ergebnisse

Futteraufnahme:

Injektionen von Glycerin führten sowohl bei mit HK-Diät (Abb.7) als auch bei mit HF-Diät (Abb.8) gefütterten Ratten zu einer signifikanten Reduktion der Futteraufnahme. Bei den kohlenhydratreich ernährten Tieren nahm die Verzehrsdepression bis etwa 6 h nach der Glycerininjektion zu. Die Reduktion der Futteraufnahme bei den fettreich ernährten Tieren vergrößerte sich bis etwa 5 h nach der Glycerininjektion. Die Verzehrsreduktion trat bei den unterschiedlich gefütterten Tiergruppen erst 2 bis 3 h nach der Applikation von Glycerin auf.

In einem weiteren, hier nicht aufgeführten Futteraufnahmeversuch injizierten wir HK-Ratten Glycerin p.a. (87 % ig, Firma Merck, Darmstadt). Die dabei ermittelten Resultate stimmten gut mit den oben beschriebenen Ergebnissen überein.

Plasmaglycerinkonzentration:

Injektionen von Glycerin erbrachten bei kohlenhydratreich ernährten Ratten einen deutlichen, signifikanten Anstieg der Plasmaglycerinspiegel 90 min p.i. ($p < 0,002$). 6 h nach der Injektion lagen die Glycerinwerte nur mehr wenig über denen der Kontrolltiere (Abb.9). Bei den fettreich ernährten Ratten konnte 5 h p.i. kein nennenswerter Anstieg der Plasmaglycerinspiegel gefunden werden (Abb.10).

Konzentration der freien Fettsäuren (FFS) im Plasma:

Glycerininjektionen führten zu keiner Änderung der Plasmakonzentration der FFS (Abb.11 und Abb.13).

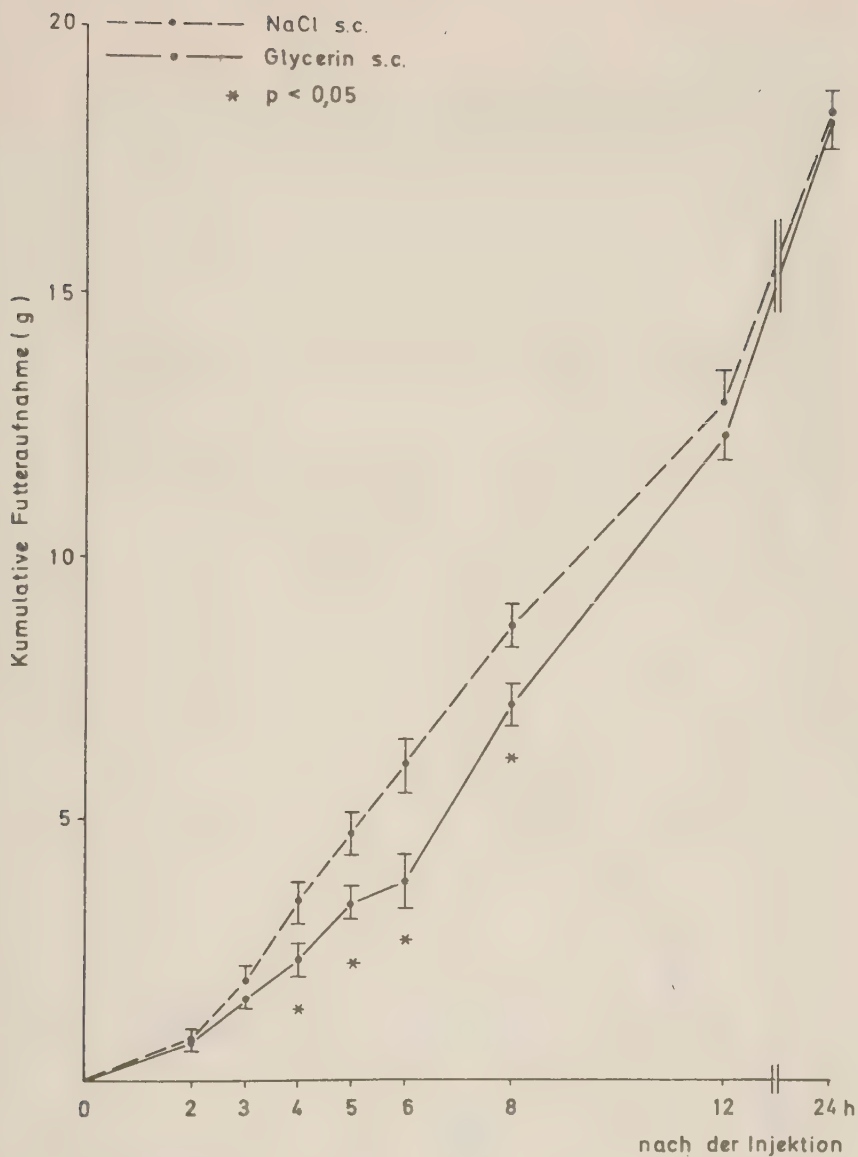


Abb.7 : Einfluß einer Glycerininjektion auf die Futteraufnahme bei HK-Ratten

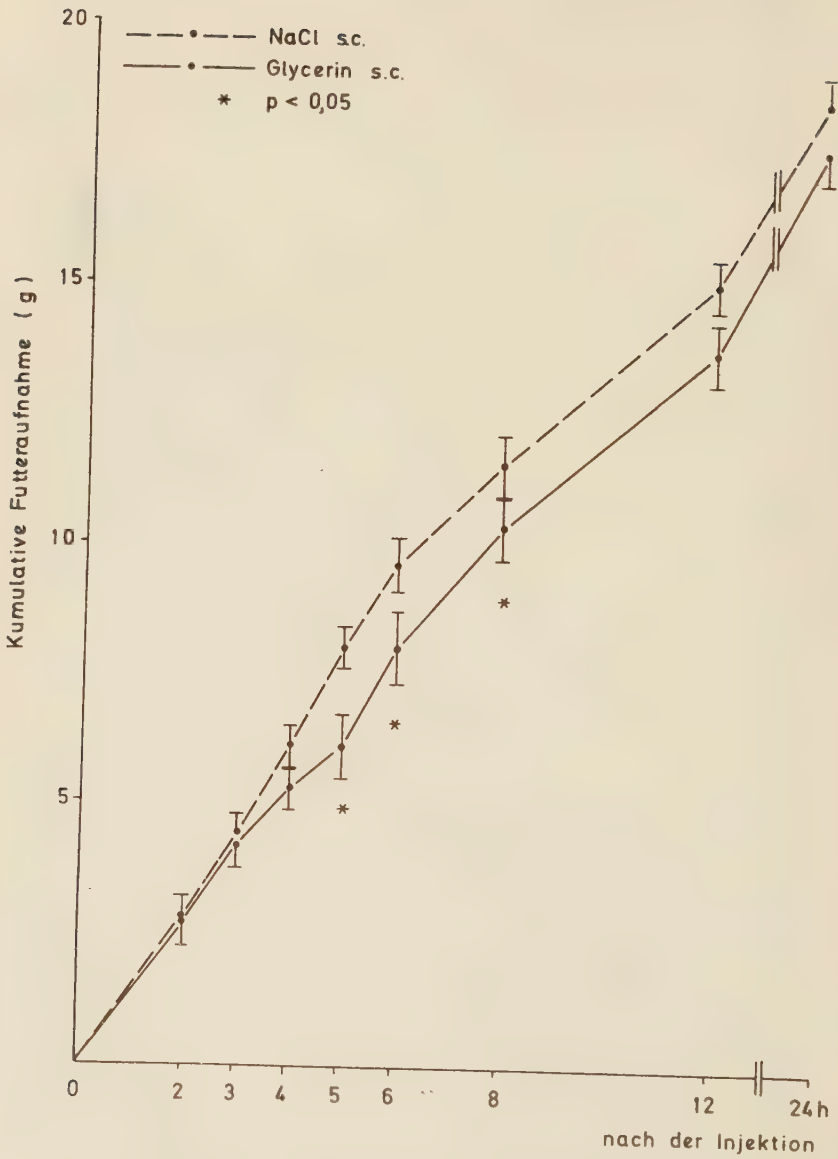


Abb.8 : Einfluß einer Glycerininjektion auf die Futteraufnahme bei HF-Ratten

$p < 0,002$



= Glycerin s.c.
= NaCl s.c.

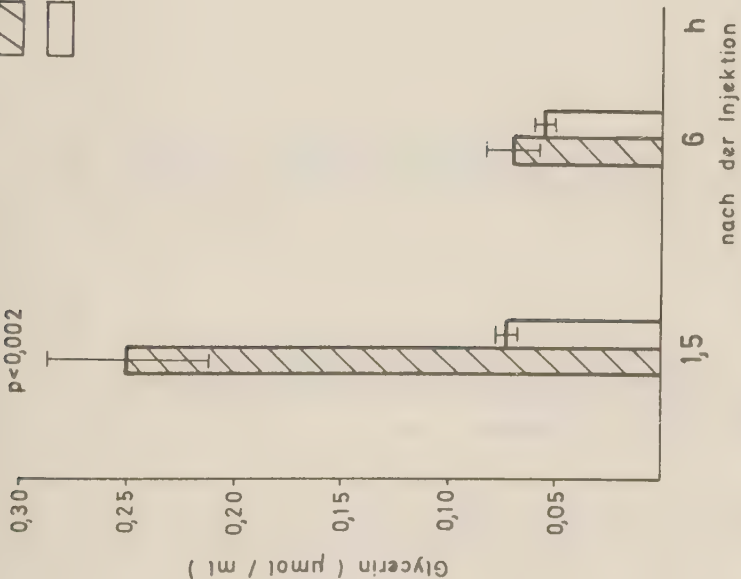


Abb. 9 : Einfluß einer Glycerininjektion auf den Plasmaglycerinspiegel bei HK-Ratten

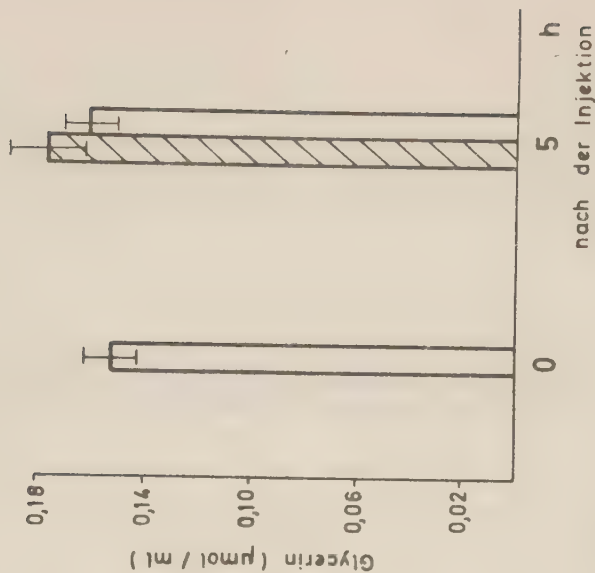


Abb. 10 : Einfluß einer Glycerininjektion auf den Plasmaglycerinspiegel bei HF-Ratten

▨ = Glycerin s.c.
 □ = NaCl s.c.

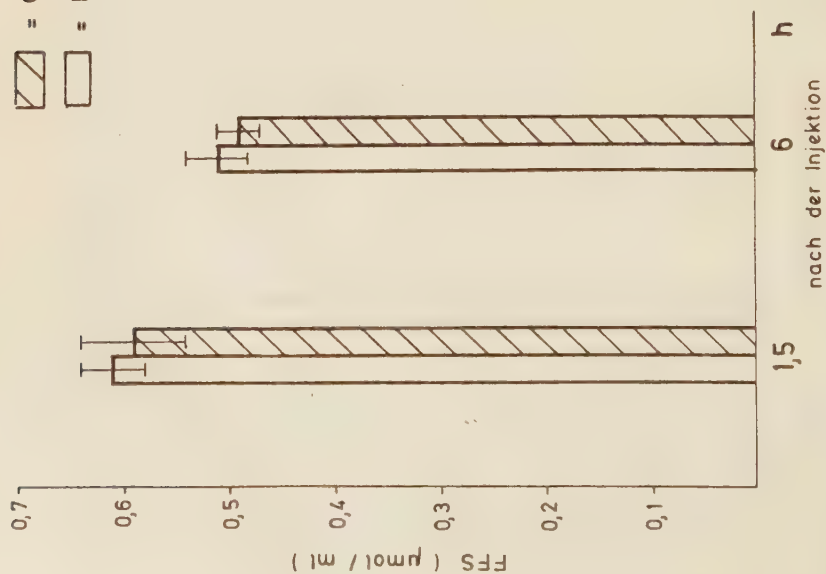


Abb.11 : Einfluß einer Glycerininjektion auf die Plasmakonzentration der freien Fettsäuren (FFS) bei HK-Ratten

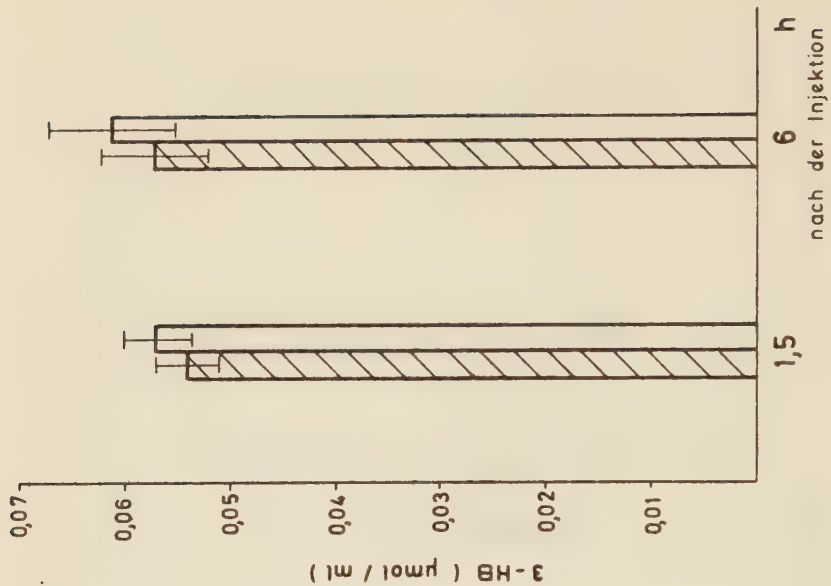


Abb.12 : Einfluß einer Glycerininjektion auf die Plasmakonzentration von D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB) bei HK-Ratten

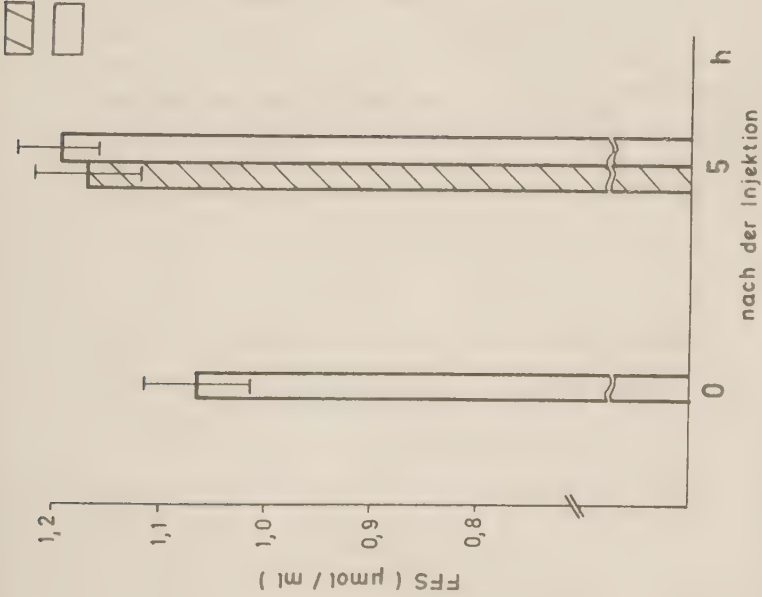


Abb. 13 : Einfluß einer Glycerininjektion auf die Plasmakonzentration der freien Fettsäuren (FFS) bei HF-Ratten

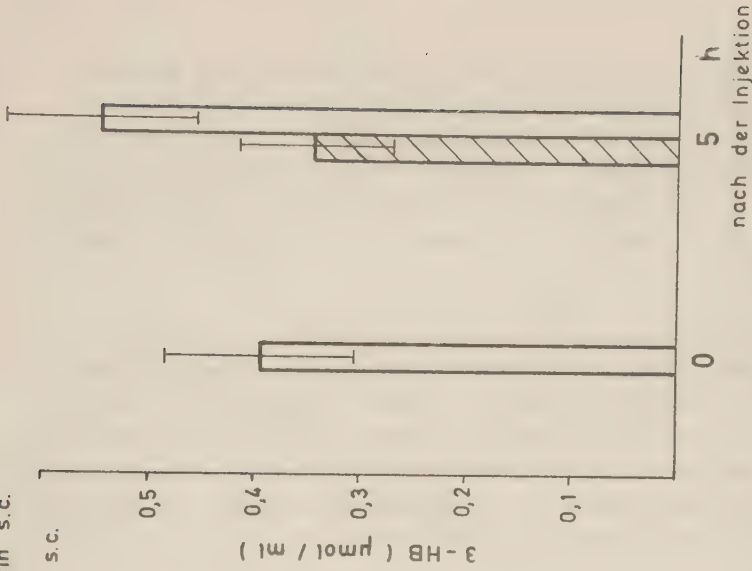


Abb. 14 : Einfluß einer Glycerininjektion auf die Plasmakonzentration von D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB) bei HF-Ratten

Plasmakonzentration von D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB):

Nach Glycerininjektionen wurden bei den HK-Ratten keine Änderungen der Plasmakonzentration von 3-HB festgestellt (Abb.12). HF-Ratten zeigten 5 h nach der Glycerininjektion erniedrigte Plasmaspiegel von 3-HB (Abb.14) im Vergleich zu ihren Kontrollen. Der Unterschied war aber nicht signifikant.

Blutglucosekonzentration:

Glycerininjektionen führten nach 90 min zu einem leichten, aber signifikanten ($p < 0,02$) Abfall der Blutglucosespiegel bei HK-Ratten (Abb.15). Bei den HF-Ratten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Abb.17). In den ersten 6 h der Dunkelphase stiegen die Glucosekonzentrationen im Blut bei den HK-Tieren signifikant ($p < 0,002$) an.

Leberglykogengehalt:

Glycerininjektionen erzeugten bei den kohlenhydratreich ernährten Tieren nach 90 min einen signifikanten ($p < 0,05$) Anstieg des Leberglykogengehalts (Abb.16). 6 h p.i. war kein Gruppenunterschied mehr vorhanden. Bei den fettreich gefütterten Tieren waren 5 h nach der Glycerininjektion signifikant ($p < 0,05$) höhere Leberglykogenwerte zu beobachten als 5 h nach der NaCl-Injektion (Abb.18).

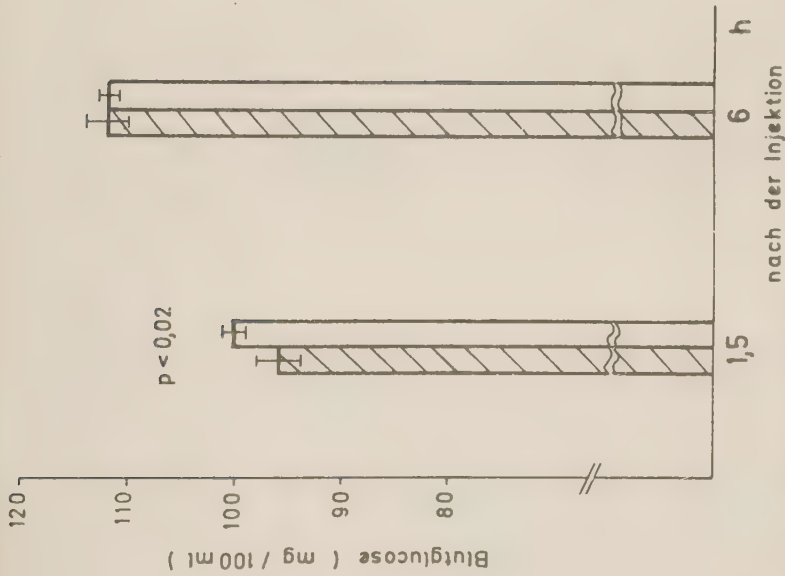


Abb.15 : Einfluß einer Glycerininjektion auf den Blutglucosespiegel bei HK-Ratten

 = Glycerin s.c.
 = NaCl s.c.

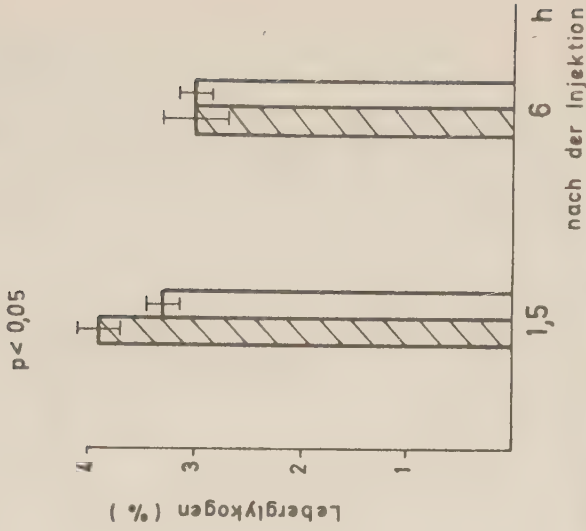


Abb.16 : Einfluß einer Glycerininjektion auf den Leberglykogengehalt bei HK-Ratten

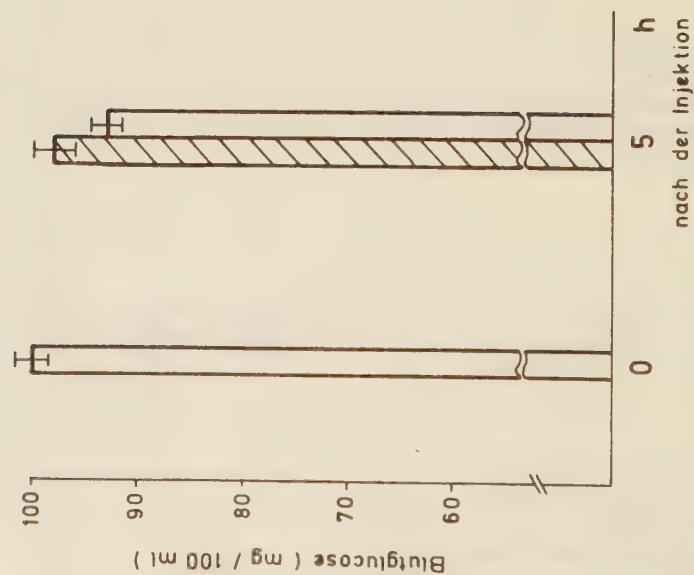


Abb.17 : Einfluß einer Glycerininjektion auf den Blutglucosespiegel bei HF-Ratten

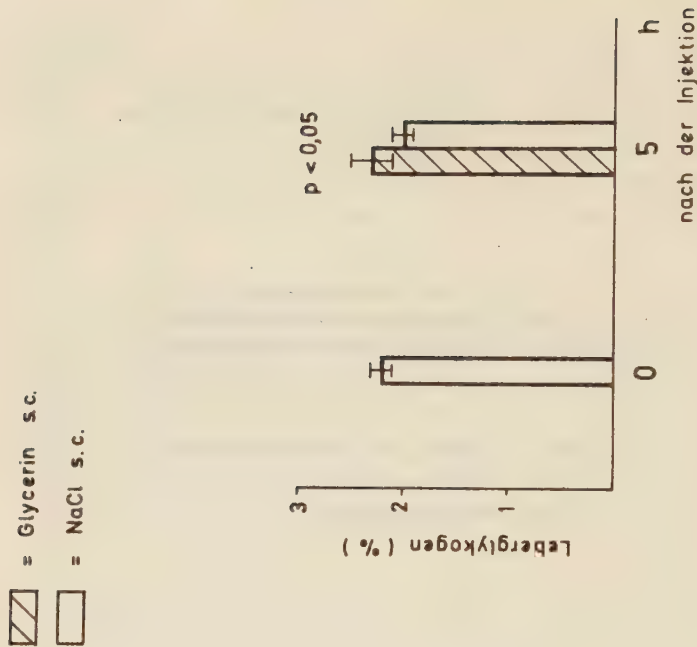


Abb.18 : Einfluß einer Glycerininjektion auf den Leberglykogengehalt bei HF-Ratten

Versuche mit D,L-(-)-3-Hydroxybutyrat (D,L-3-HB)

Versuchsdurchführung:

Während der durch vorausgegangene Insulininjektionen induzierten kompensatorischen Hypophagie fanden GEARY et al. (1982) bei Ratten auch eine deutliche Erhöhung der 3-HB-Plasmakonzentration. Demnach könnte den Ketonkörpern im Plasma ebenfalls eine Signalfunktion bei der lipostatischen Kontrolle des Verzehrs zukommen. Wir haben daher den Einfluß von 3-HB-Injektionen auf den Verzehr sowie auf die Konzentrationen einer Reihe von Plasmametaboliten geprüft. In unseren Versuchen verwendeten wir D,L-(-)-3-Hydroxybutyrat. Um eine deutliche, über einige Stunden anhaltende Erhöhung der Plasmakonzentration von D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB) zu erreichen, wurde 1,3 g 3-HB pro kg Körpergewicht in 40 % iger wässriger Lösung subkutan injiziert. Den Kontrolltieren wurde eine äquiosmolare NaCl Lösung (9,27 % ig) injiziert. Zuerst prüften wir den Einfluß der 3-HB-Injektion auf den Futterverzehr (Versuch 6a). Die Futteraufnahme der Versuchstiere ist in Tabelle 10 im Vergleich zum Verzehr der Kontrolltiere (=100 %) angegeben. In Versuch 6b, der unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wurde wie Versuch 6a, bestimmten wir die Plasmakonzentration von 3-HB, Glycerin, FFS, den Blutglucosespiegel sowie das Leberglykogen (Tab.5). Die für die Futteraufnahme im Versuch 6b erhaltenen Werte stimmten gut mit den Daten des vorausgegangenen Versuchs (Versuch 6a) überein und werden deshalb nicht angegeben. Die Experimente wurden nur bei HK-Ratten durchgeführt.

Ergebnisse

Futteraufnahme:

Injektionen von D,L-3-HB führten zu einer etwa 8 h andauernden signifikanten Reduktion der Futteraufnahme (Tab.10, Abb.19). Die maximale Verzehrsdepression trat bereits in den ersten 2 h p.i. (Tab.10) auf. Zwischen 8 und 12 h nach der Injektion erfolgte bereits eine starke Kompensation der vorausgegangenen Hypophagie. Nach 24 h war kein nennenswerter Gruppenunterschied in der kumulativen Futteraufnahme mehr feststell-

Tabelle 10: Einfluß einer Injektion von D,L-(-)-3-Hydroxybutyrat auf die kumulative Futteraufnahme, angegeben in Prozent der Kontrolltiere (=100 %)

Zeitpunkte (h p.i.)	1	2	3	4	5	6	8	12	24
HK-Diät	40	40	60	65	70	72	82	93	98

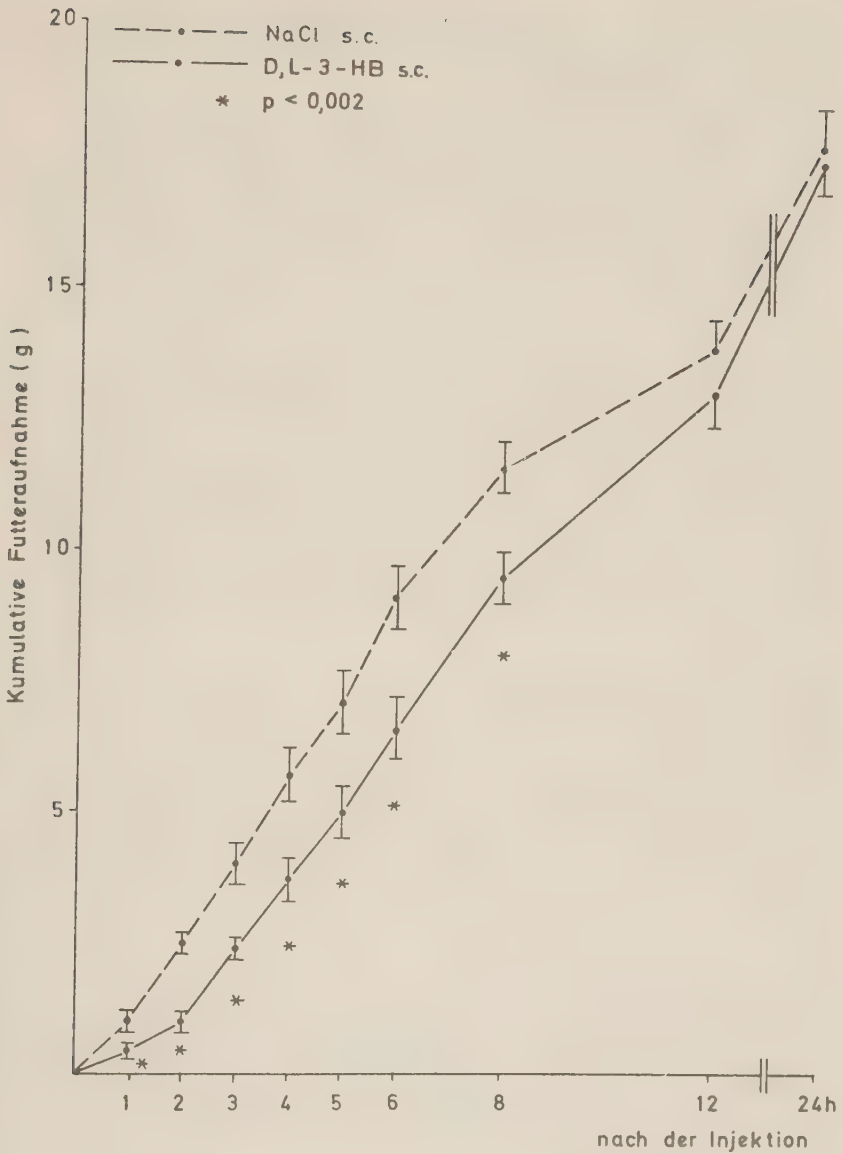


Abb.19 : Einfluß einer D,l-(-)-3-Hydroxybutyrat- (D,L-3-HB) Injektion auf die Futteraufnahme bei HK-Ratten

bar. Die Wirkung von D,L-3-HB auf den Verzehr wurde unter identischen Versuchsbedingungen wiederholt. Die Ergebnisse waren gut reproduzierbar.

Konzentration von D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB) im Plasma:

Nach D,L-3-HB-Injektionen trat ein signifikanter ($p < 0,002$) Anstieg der Plasmakonzentration von 3-HB auf, der 90 min p.i. etwa das Sechsfache der Werte der Kontrollgruppe betrug. 6 h nach der Injektion war kein signifikanter Gruppenunterschied mehr vorhanden (Abb.20).

Konzentration der freien Fettsäuren (FFS) im Plasma:

90 min nach der Injektion von D,L-3-HB wurde im Vergleich zu den Kontrolltieren eine signifikant ($p < 0,05$) niedrigere Plasmakonzentration der FFS gemessen (Abb.21). 6 und 9 h nach der Injektion traten keine Unterschiede zwischen den Kontroll- und Versuchstieren mehr auf. In den ersten 9 h der Dunkelphase fielen die Plasmaspiegel der FFS bei den Kontrolltieren ab. Die 9 h-Werte lagen dabei signifikant ($p < 0,05$) unter den 1,5 h-Werten.

Plasmaglycerinkonzentration:

D,L-3-HB-Injektionen bewirkten zunächst einen nicht signifikanten Abfall des Plasmaglycerinspiegels (Abb.22). 9 h p.i. lag der Glycerinspiegel der Versuchstiere jedoch signifikant ($p < 0,002$) über demjenigen der Kontrolltiere. Allerdings war zu diesem Zeitpunkt die Plasmaglycerinkonzentration bei den Kontrolltieren erheblich niedriger als 1,5 h nach der Injektion.

Blutglucosespiegel:

Der Blutglucosespiegel wurde durch Injektion von D,L-3-HB nicht beeinflusst (Abb.23). Bei beiden Tiergruppen lagen die gemessenen Werte 6 h p.i. signifikant ($p < 0,02$) höher als die 1,5 h p.i. ermittelten Werte.

Leberglykogengehalt:

Die Leberglykogengehalte wurden durch D,L-3-HB-Injektionen nicht verändert (Abb.24).

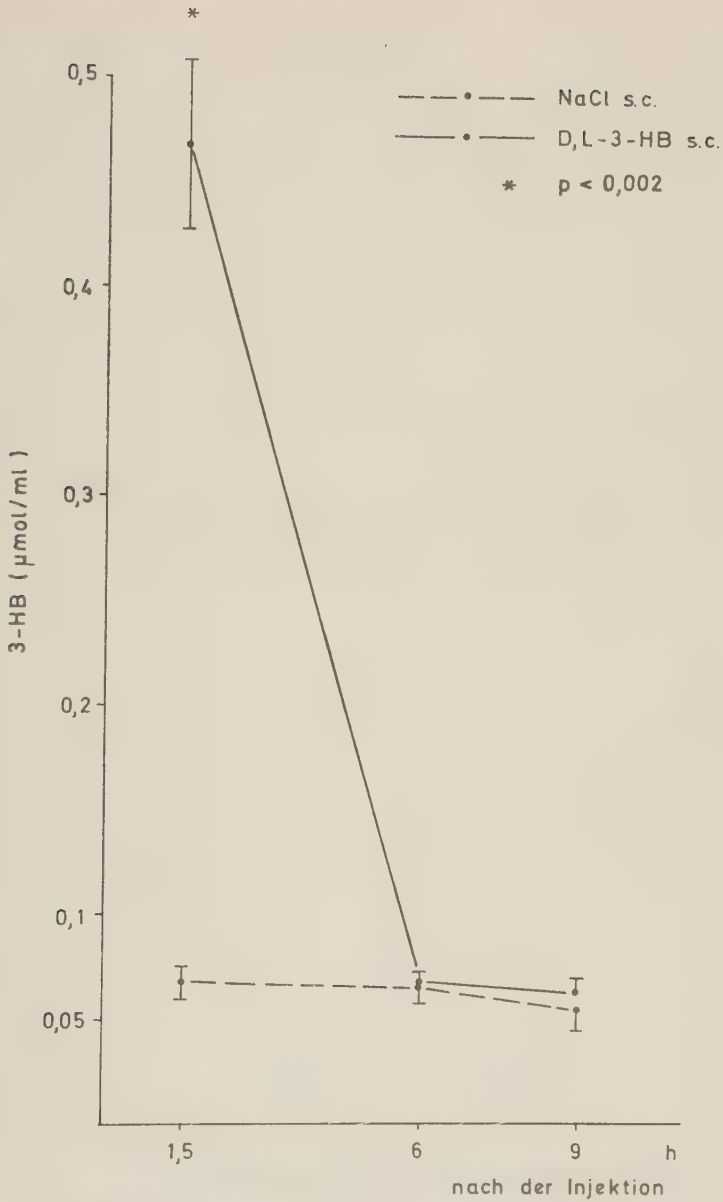


Abb.20 : Einfluß einer D,L-(-)-3-Hydroxybutyrat- (D,L-3-HB) Injektion auf die Plasmakonzentration von D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB)

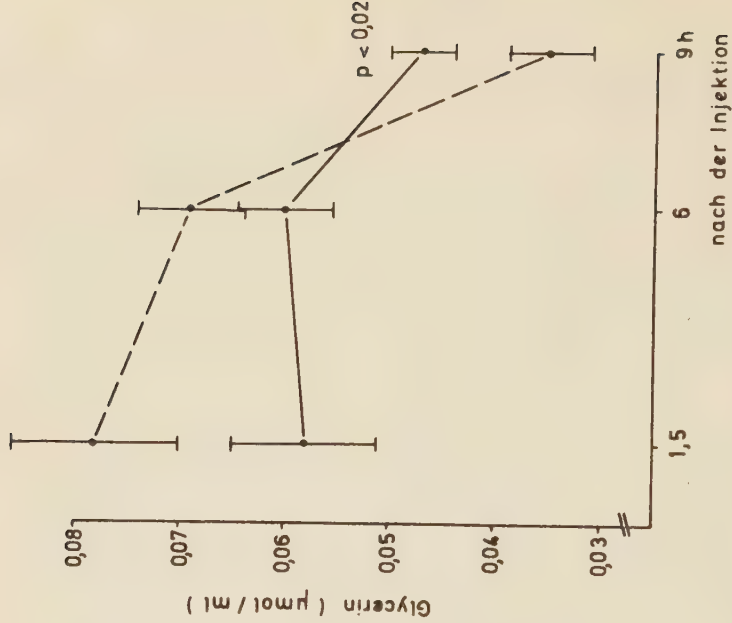


Abb.22 : Einfluß einer D,L-(-)-3-Hydroxybutyrat-(D,L-3-HB) Injektion auf den Plasma-glycerinspiegel

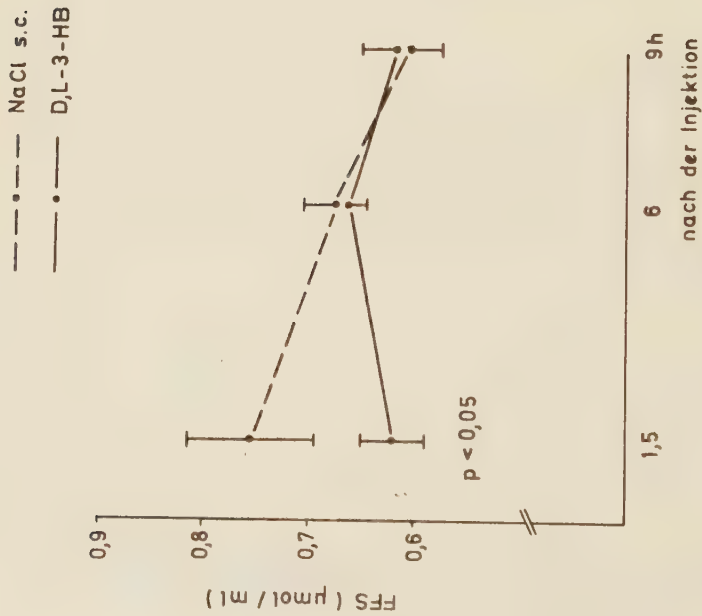


Abb.21 : Einfluß einer D,L-(-)-3-Hydroxybutyrat-(D,L-3-HB) Injektion auf die Plasmakonzentration der freien Fettsäuren (FFS)

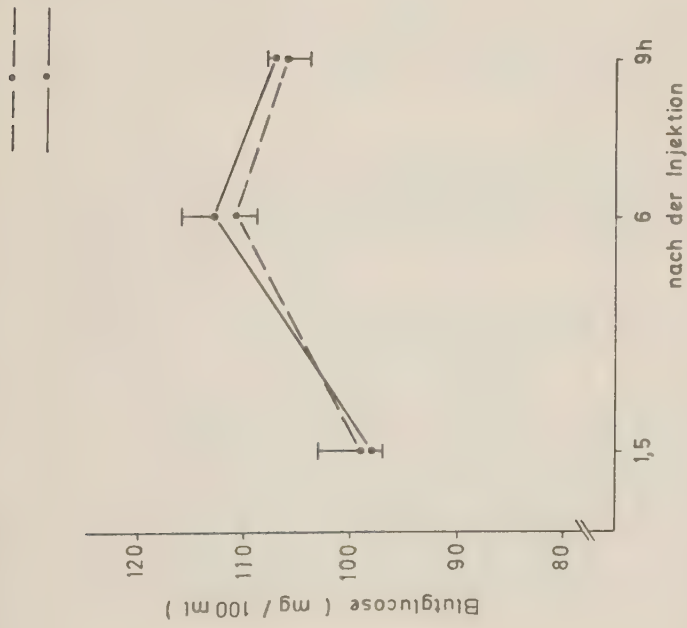


Abb. 23 : Einfluß einer D,L-(-)-3-Hydroxybutyrat- (D,L-3-HB) Injektion auf den Blutglucose-
spiegel

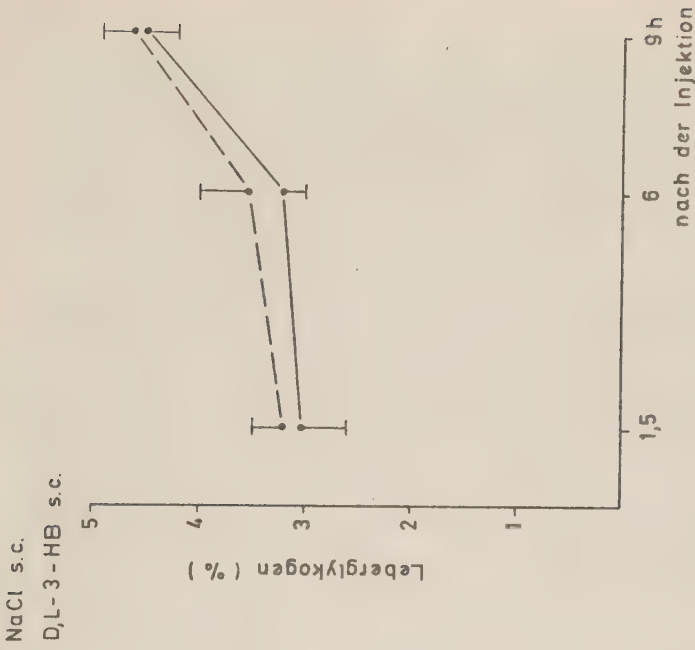


Abb. 24 : Einfluß einer D,L-(-)-3-Hydroxybutyrat- (D,L-3-HB) Injektion auf den Lebergly-
kogegehalt

DISKUSSION

Während der durch vorausgegangene Insulininjektionen induzierten kompensatorischen Hypophagie fanden GEARY et al. (1982) bei Ratten erhöhte Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren (FFS), Glycerin und D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB). Ihrer Ansicht nach könnten die erhöhten Plasmaspiegel oder eine gesteigerte Utilisation dieser Metaboliten mit der beobachteten Reduktion der Mahlzeitengröße während der kompensatorischen Hypophagie und damit mit dem Sättigungs-geschehen in einem kausalen Zusammenhang stehen.

In unseren Versuchen trat nach Injektionen von Na-Pentosanpolysulfat (PPS) sowohl bei kohlenhydratreich als auch bei fettreich gefütterten Ratten (=HK- bzw. HF-Ratten) eine signifikante Reduktion der Futteraufnahme auf. Die maximale Depression beobachteten wir immer in den ersten 2 h nach der Injektion. Die Plasmakonzentrationen von FFS und von Glycerin waren sowohl bei den HK- als auch bei den HF-Ratten für mindestens 12 h post injectionem (p.i.) signifikant erhöht und somit eng mit der verminderten Futteraufnahme korreliert. Die 3-HB-Plasmakonzentration stieg nur bei den HF-Ratten an. Die Blutglucosespiegel wurden durch PPS nicht verändert.

Da PPS-Injektionen, die zu einer Beeinträchtigung der Blutgerinnung führen, den Hämatokrit nicht beeinflussen, kann ausgeschlossen werden, daß sich die Tiere infolge eines Blutverlustes krank fühlten und deshalb weniger Futter zu sich nahmen. Es ist zudem unwahrscheinlich, daß die nach Injektion von PPS bei den Ratten zu beobachtende verlängerte Blutgerinnungszeit die Nahrungsaufnahme beeinträchtigte, da PPS bei HK- und HF-Ratten die partielle Thromboplastinzeit (PTT) im gleichen Maße veränderte, die Futteraufnahme bei HF-Ratten aber stärker reduzierte. Außerdem konnten wir in in dieser Arbeit nicht aufgeführten Versuchen nach Injektion von Marcumar^R (Hoffmann-La Roche, Grenzach), einem Cumarinderivat, bei vergleichbar erhöhten PTT-Werten keine Reduktion der Futteraufnahme feststellen. Deshalb ist anzunehmen, daß PPS

die Futteraufnahme aufgrund seiner metabolischen Effekte reduzierte.

Wie bereits erwähnt war bei den HF-Ratten die Reduktion des Verzehrs nach PPS-Injektion größer als bei den HK-Ratten. Außerdem ergaben sich bei den HF-Ratten größere Konzentrationszunahmen für die FFS und das Glycerin im Plasma. Dies dürfte damit zusammenhängen, daß bei HF-Fütterung mehr Chylomikronen und damit mehr Substrat für die Lipoproteinlipase im Plasma enthalten sind. Die höheren Plasmakonzentrationen von FFS und von Glycerin könnten somit für die größere Verzehrsdepression bei fettreich gefütterten Tieren verantwortlich sein. Nach unseren Ergebnissen kommen somit erhöhte Plasmakonzentrationen von FFS und Glycerin als ursächliche Faktoren für die anfangs erwähnte kompensatorische Hypophagie in Betracht. Auch die während der Hellphase des Tag-Nacht-Rhythmus bei der Ratte zu beobachtende Hypophagie könnte auf erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Metaboliten beruhen (LE MAGNEN et al., 1973).

Einige Autoren berichten von einer Reduktion der Futteraufnahme und/oder einem Gewichtsverlust nach Applikation von Glycerin (RACOTTA and RUSSEK, 1977; WIRTSHAFTER and DAVIS, 1977; REZEK and NOVIN, 1977; GLICK, 1980; GRINKER et al., 1980). Nur in einer Arbeit wurden allerdings nach subkutaner Verabreichung von Glycerin die Plasmaglycerinkonzentrationen bestimmt. Trotz deutlich erhöhter Werte wurde jedoch in dieser Arbeit kein Einfluß auf die Futteraufnahme festgestellt (OM and HOHENEGGER, 1979).

Unsere Ergebnisse hingegen zeigen eine enge Korrelation zwischen erhöhten Plasmaspiegeln der FFS und des Glycerins und der Reduktion der Nahrungsaufnahme.

Nach diesen Befunden könnten die FFS und/oder Glycerin als Informationsträger im Sinne der lipostatischen Theorie von KENNEDY (1953) fungieren. Erhöhte Plasmakonzentrationen der FFS und/oder des Glycerins könnten demnach die betreffenden hypothalamischen "Kontrollzentren" veranlassen, die Futteraufnahme zu reduzieren. Für die Existenz dieses zentralen Wirkungsmechanismus spricht, daß intracerebroventrikulär

infundiertes Glycerin zu einer Verzehrsdepression und zu einer Abnahme des Körpergewichts führte (DAVIS et al., 1981). Daß auch FFS zentral registriert werden, kann aus dem Reaktionsmuster glucosesensitiver Neurone im Hypothalamus nach mikroelektroosmotischer Applikation von FFS gefolgert werden (OOMURA, 1976).

Da die nach PPS-Injektionen erhöhten Plasmaspiegel der FFS und des Glycerins möglicherweise in ihrer Wirkung auf den Verzehr interferieren, untersuchten wir den möglichen Einfluß von Glycerin auf die Futteraufnahme in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf der Plasmaglycerinspiegel.

Nach der Injektion von Glycerin trat sowohl bei den HF-Ratten (maximale Verzehrsdepression: 1,9 g $\hat{=}$ 32 kJ), als auch bei den HK-Ratten (maximale Verzehrsdepression: 2,2 g $\hat{=}$ 35 kJ) eine signifikante Reduktion des Verzehrs auf, die den kalorischen Wert des applizierten Glycerins ($\sim$ 3 kJ/Tier) um ein Vielfaches übertraf. Interessanterweise setzte die Depression der Futteraufnahme erst 2 - 3 h p.i. ein und vergrößerte sich bei den fettreich gefütterten Ratten bis 5 h p.i., bei den kohlenhydratreich ernährten Tieren bis 6 h p.i. (Tab.9). Die Plasmaglycerinspiegel lagen bei den HK-Ratten 90 min p.i. etwa so hoch wie 2 h nach der PPS-Injektion. Im Gegensatz zu den PPS-Versuchen, wo die Plasmaglycerinspiegel mindestens 12 h p.i. erhöht waren, fielen sie nach der Glycerinapplikation rasch ab und lagen zum Zeitpunkt der größten Verzehrsdepression (bei HF-Diät: 5 h p.i., bei HK-Diät: 6 h p.i.) nur mehr unwesentlich über den Werten der entsprechenden Kontrollgruppe (Abb.9 und Abb.10).

Untersuchungen einiger Autoren (BJORNTORP et al., 1969; BORTZ et al., 1972) und eigene, in dieser Arbeit nicht angeführte Versuche, zeigen, daß auch hohe Dosen von Glycerin nach parenteraler Applikation rasch aus der Blutbahn eliminiert werden. In unseren Glycerinversuchen setzte die Reduktion der Futteraufnahme erst ein, nachdem bereits ein großer Teil des injizierten Glycerins die Blutbahn verlassen hatte und nahm dann mit fallenden Plasmakonzentrationen zu. Die Aufrechterhaltung hoher Plasmawerte von Glycerin war offen-

sichtlich nicht entscheidend für die Reduktion der Futteraufnahme, vielmehr scheinen Vorgänge bei der Eliminierung von Glycerin aus der Blutbahn, also die Utilisation dieses Metaboliten für die verzehrsdepressive Wirkung von Glycerin verantwortlich zu sein. Verschiedene Untersuchungen (BORTZ et al., 1972; BRAY and CAMPFIELD, 1975; REZEK and NOVIN, 1977; LIN, 1977) heben die zentrale Stellung der Leber im Glycerinstoffwechsel hervor. Sie kann wie kein anderes Organ beträchtliche Mengen von Glycerin aus dem Blut aufnehmen und dank ihrer Enzymausstattung metabolisieren. Glycerin wird durch die insulinabhängige Glycerinkinase phosphoryliert, kann als Glycerin-3-Phosphat in beachtlicher Menge gespeichert werden und entsprechend dem Bedarf zur Gluconeogenese, zur Lipogenese oder zur direkten Energiegewinnung herangezogen werden (BRAY and CAMPFIELD, 1975; LIN, 1977). Die Glycerin-3-Phosphat-Konzentration in der Leber fällt in Hungerzuständen trotz hoher Plasmaglycerinspiegel ab und unterliegt einem komplexen Steuerungsmechanismus (BRAY and CAMPFIELD, 1975; LIN, 1977).

Daß die Leber einerseits eine so wichtige Rolle im Glycerinstoffwechsel spielt, daß sie andererseits gerade in jüngster Zeit bei vielen Untersuchungen über die Regulation der Nahrungsaufnahme in den Mittelpunkt der Betrachtungen gestellt wurde (RUSSEK, 1970; FRIEDMAN and STRICKER, 1976; REZEK and NOVIN, 1977; NOVIN, 1977), gibt Anlaß zu der Vermutung, die verzehrsdepressive Wirkung von Glycerin könnte auf seiner Utilisation in der Leber beruhen. Nach BRAY (1975) wäre es vorstellbar, daß das Ausmaß der Gluconeogenese aus Glycerin in der Leber vom ZNS als Maß für die periphere Mobilisation von Triglyceriden registriert wird.

Daß Glycerin seine Wirkung auf den Verzehr erst nach seiner Umwandlung zu Glucose ausüben könnte, widerlegen Untersuchungen, bei denen Glucose, selbst wenn in höherer Dosis als Glycerin verabreicht, keinen oder einen viel geringeren Einfluß auf den Verzehr ausübte als Glycerin (WIRTSHAFTER and DAVIS, 1977; REZEK and NOVIN, 1977; GLICK, 1980; GRINKER et al., 1980).

In unseren Versuchen riefen Glycerininjektionen auch Konzentrationsänderungen anderer Metaboliten im Plasma hervor. Der Abfall der Plasmawerte von 3-HB bei fettreich gefütterten Ratten 5 h p.i. beruht vermutlich auf der Hemmung der Ketogenese durch das applizierte Glycerin. Die Leberglykogengehalte waren bei den kohlenhydratreich ernährten Tieren 90 min nach der Glycerininjektion, bei den fettreich gefütterten Ratten 5 h nach der Glycerininjektion signifikant erhöht. Diese Veränderung wurde möglicherweise durch die Stimulierung der Gluconeogenese und die Hemmung der Glykogenolyse durch Glycerin (REZEK and NOVIN, 1977; LIN, 1977) verursacht. Der geringe Abfall der Blutglucosespiegel 90 min nach der Glycerininjektion bei den kohlenhydratreich gefütterten Tieren ließe sich auf die glykogenolysehemmende Wirkung des injizierten Glycerins zurückführen (LIN, 1977). REZEK (1977) erklärt sich die Wirkung von Glycerin auf den Verzehr damit, daß Glycerin die Glucosevorräte der Leber schont. Durch die verzögerte Mobilisation von Glucose wird seiner Ansicht nach das Signal für den Beginn der Nahrungsaufnahme später aktiviert.

Wie auch unsere Glycerinversuche zeigen, scheint nicht die erhöhte Plasmakonzentration von Glycerin selbst, sondern die dadurch induzierte Steigerung der Metabolisierung den Verzehr beeinflußt zu haben.

Auch eine erhöhte Glycerinutilisationsrate von zentralen Rezeptoren könnte für die Reduktion der Futteraufnahme verantwortlich sein. Dies widerspricht nicht den Befunden nach PPS-Injektionen, da erhöhte Plasmaglycerinspiegel und eine gesteigerte Glycerinutilisation gleichzeitig vorliegen können.

Wenn sich die Ergebnisse der Glycerinversuche auch nur bedingt auf die Vorgänge nach PPS-Injektionen übertragen lassen, kann man doch annehmen, daß die Verzehrdepression nach PPS-Applikation nicht allein durch die Glycerinwirkung verursacht wurde. In diesem Fall trat die Reduktion der Futteraufnahme sofort nach der Injektion von PPS auf. Ob die FFS bei den PPS-Versuchen eine additive Wirkung auf

die Verzehrsreduktion hatten, ob das gesamte Plasmametabolitenmuster entscheidend war, wie WIRTSCHAFTER (1977) glaubt, oder ob zusätzliche Faktoren eine Rolle spielen, bleibt Spekulation.

Daß das Verhältnis der Plasmakonzentrationen von FFS zu Glycerin vom ZNS registriert wird und das Verzehrsverhalten beeinflußt, wie GRINKER (1980) vermutet, scheint durch unsere Versuche widerlegt. Es waren nämlich nach PPS-Injektionen sowohl die Glycerin- als auch die FFS-Konzentration des Plasmas erhöht, nach Glycerinapplikation blieb die FFS-Konzentration des Plasmas dagegen unverändert.

Auch ein Vergleich der Verhältnisse während der durch vorausgegangene Insulininjektionen induzierten kompensatorischen Hypophagie mit den Verhältnissen nach PPS-Injektionen ist problematisch, da in beiden Fällen unterschiedliche Mechanismen wirksam gewesen sein könnten. Die Reduktion der Nahrungsaufnahme war nach PPS-Applikation geringer, obwohl die Plasmakonzentrationen von FFS und von Glycerin höher lagen als während der kompensatorischen Hypophagie. Während PPS keinen Einfluß auf die Blutglucosespiegel hatte und die 3-HB-Plasmaspiegel nach Injektionen von Na-Pentosanpolysulfat nur bei den fettreich gefütterten Ratten leicht anstiegen, waren im Verlauf der kompensatorischen Hypophagie signifikant höhere Blutglucosewerte nachzuweisen (GEARY et al., 1982). Auch die 3-HB-Plasmakonzentrationen waren in diesem Fall stark erhöht. Dies dürfte auf den deutlich geringeren Leberglykogengehalten der hypophagen Ratten beruhen, da die Leber bei geringen eigenen Kohlenhydratreserven die Ketogenese aktiviert (ROBINSON and WILLIAMSON, 1980).

Daß 3-HB einen Einfluß auf den Verzehr ausüben kann, konnten wir nach Injektionen von D,L-3-HB feststellen. Die signifikante Reduktion der Futteraufnahme (maximale Verzehrsdepression: $2,5 \text{ g} \hat{=} 40 \text{ kJ}$) übertraf dabei den kalorischen Wert des applizierten D,L-3-HB ($\sim 6,5 \text{ kJ/Ratte}$) um ein Vielfaches. Sie dauerte mindestens 6 h p.i. an und hatte in den ersten 2 h das Maximum. Die 2 h p.i. stark erhöhten Plasmaspiegel von 3-HB hatten sich 6 h p.i. den Werten der Kontrolltiere

bereits angeglichen. Im Gegensatz zu den Glycerinversuchen, bei denen die Verzehrsdepression zeitlich verzögert einsetzte und mit fallendem Plasmaglycerinspiegel zunahm, fiel der Abfall der Plasmakonzentration von 3-HB nach der Applikation von D,L-3-HB zeitlich mit der abnehmenden Verzehrsreduktion zusammen. Injektionen von D,L-3-HB erzeugten einen kurzzeitigen Abfall der Plasmakonzentrationen der FFS und des Glycerins. Dieser Befund steht im Einklang mit anderen Untersuchungen (BALASSE et al., 1967; BALASSE and OOMS, 1968). Erhöhte Ketonkörperspiegel im Blut hemmen die Lipolyse und kontrollieren somit ihre eigene Entstehung (= extrahepatische Regulation). Ketonkörper werden vorwiegend aus FFS gebildet. Ihr Hauptentstehungsort ist die Leber. Sie bestimmt aufgrund ihrer Kohlenhydratreserven über das Ausmaß der Ketogenese (= intrahepatische Regulation; ROBINSON and WILLIAMSON, 1980). Unsere Resultate zeigen, daß auch D,L-3-HB einen Einfluß auf die Futteraufnahme ausüben kann.

Der Befund, daß intracerebroventrikuläre Infusionen von D,L-(-)-3-Hydroxybutyrat zu einer Reduktion des Körpergewichts führen und die Tatsache, daß Ketonkörper unter bestimmten Umständen neben Glucose in großer Menge vom Gehirn metabolisiert werden (ROBINSON and WILLIAMSON, 1980), weisen auf eine mögliche Integration von 3-HB in ein zentrales Steuerungssystem der Nahrungsaufnahme hin.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, daß Metaboliten des Blutes bei der Steuerung des Verzehrs eine wichtige Rolle spielen.

Im Sinne der lipostatistischen Theorie der Verzehrsregulation von KENNEDY (1953), könnten nach unseren Ergebnissen die FFS, das Glycerin und das 3-HB Informationsträger sein. Unsere Resultate liefern somit Hinweise darauf, daß eine gesteigerte Utilisation der während der kompensatorischen Hypophagie erhöhten Plasmametaboliten des Fettstoffwechsels (FFS, Glycerin, 3-HB) mit der beobachteten Reduktion der Mahlzeitengröße während der kompensatorischen Hypophagie und damit mit dem Zustandekommen der Sättigung in einem

kausalen Zusammenhang stehen könnte.

Unsere Resultate stehen auch im Einklang mit der Hypothese von FRIEDMAN und STRICKER (1976), die Fluktuationen in der Verfügbarkeit von energieliefernden Substraten mit dem Auftreten von Hunger und Sättigung in Zusammenhang bringt und die der Leber diesbezüglich eine große Bedeutung beimißt. Die Erforschung der dabei wirksamen Mechanismen wie auch die Art und Lokalisation entsprechender Rezeptoren bedarf weiterer Untersuchungen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit sollte zur Klärung der Frage beitragen, ob erhöhte Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren (FFS), Glycerin und D-(-)-3-Hydroxybutyrat (3-HB) die Futteraufnahme bei Ratten reduzieren können.

Zunächst wurde durch Injektion des Heparinoids Na-Pentosanpolysulfat (PPS) eine Erhöhung der Plasmaspiegel der FFS und des Glycerins induziert und die Auswirkungen auf den Verzehr untersucht.

In weiteren Experimenten prüften wir den Einfluß subkutaner Injektionen von Glycerin und D,L-(-)-3-Hydroxybutyrat (D,L-3-HB) auf die Futteraufnahme und Plasmametaboliten.

Folgende Befunde wurden erhoben:

- 1) Subkutane Injektionen von PPS führten bei fettreich und kohlenhydratreich gefütterten Ratten (=HF- bzw. HK-Ratten) zu einer signifikanten Reduktion der Nahrungsaufnahme, die eng mit einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von FFS und von Glycerin korreliert war.
- 2) Glycerininjektionen erzeugten bei HK- und HF-Ratten eine signifikante Verzehrsdepression, die erst 2 - 3 h p.i. einsetzte. Der zunächst (90 min p.i.) deutlich erhöhte Plasmaglycerinspiegel lag zum Zeitpunkt der maximalen Verzehrsreduktion (5 - 6 h p.i.) nur unwesentlich über den Werten der Kontrolltiere.
- 3) Injektionen von D,L-3-HB bewirkten bei HK-Ratten eine rasche Reduktion der Futteraufnahme, die bezüglich Dauer und Ausmaßes eng mit der erhöhten Plasmakonzentration von 3-HB korreliert war. Bei HF-Ratten wurde der Einfluß von D,L-3-HB-Injektionen auf den Verzehr nicht untersucht.

Aufgrund dieser Befunde scheinen eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von FFS, Glycerin und 3-HB oder damit verbundene Änderungen des Stoffwechsels den Verzehr zu reduzieren.

Die genannten Metaboliten könnten demnach in einen lipostatischen Mechanismus der Verzehrsregulation integriert sein.

SUMMARY

On the role of blood metabolites in the lipostatic control of food intake

The present study was undertaken to clarify whether elevated levels of plasma nonesterified fatty acids (=NEFA), free plasma glycerol, and plasma L-3-hydroxybutyrate (=3-HB) are able to reduce food intake in rats.

First we injected polypentosanesulfate (=PPS) in order to elevate plasma levels of NEFA and glycerol and measured food intake. In further experiments food intake and plasma metabolites were determined following subcutaneous administration of glycerol and D,L-3-hydroxybutyrate (=D,L-3-HB).

The following results were obtained:

- 1) Subcutaneously administered PPS significantly reduced food intake in rats fed either a high fat diet or a high carbohydrate diet (=HF- and HC-rats, respectively). This food intake suppression was closely correlated to elevated levels of plasma NEFA and free plasma glycerol.
- 2) Injections of glycerol caused a significant reduction of food intake in HC- and HF-rats, which began 2 - 3 hours post injectionem (=p.i.). Levels of free plasma glycerol first of all were elevated (90 min p.i.). Maximal food intake suppression was evident 5 - 6 hours p.i., when free plasma glycerol had declined to control values.
- 3) Injections of D,L-3-HB produced a reduction of food intake in HC-rats, which was closely correlated to changes in plasma 3-HB.

The data suggest that elevated levels of NEFA, free plasma glycerol, and 3-HB or any related metabolic events reduce food intake. These metabolites might therefore contribute to a lipostatic mechanism of feeding control.

SCHRIFTTUM

ADAIR, E.R., N. MILLER, and D.A. BOOTH, 1968

Effects of continuous intravenous infusion of nutritive substances on consummatory behavior. in rats.

Comm. Behav. Biol. A 2, 25-37

ADOLPH, E.F., 1947

Urges to eat and drink in rats.

Am. J. Physiol. 151, 110-125

ANAND, B.K., G.S. CHHINA, K.N. SHRMA, S. DUA, and B. SINGH, 1964

Activity of single neurons in the hypothalamic feeding centers: effect of glucose.

Am. J. Physiol. 207, 1146-1154

ANNISON, E.F., 1960

Plasma non-esterified fatty acids in sheep.

Austral. J. Agric. Res. 11, 58-64

BAILE, C.A., W. ZINN, and J. MAYER, 1970

Effects of lactate and other metabolites on food intake of monkeys.

Am. J. Physiol. 219, 1606-1613

BAILE, C.A., C.W. SIMPSON, S.M. BEAN, C.L. MC LAUGHLIN, and H.L. JACOBS, 1973

Prostaglandins and food intake of rats: a component of energy balance regulation?

Physiol. Behav. 10, 1077-1085

BALAGURA, S.M., M. KANNER, and L.F. HARREL, 1975

Modification of feeding patterns by glucodynamic hormones.

Behav. Biol. 13, 457-465

BALASSE, E., E. COUTURIER, and J.R.M. FRANCKSON, 1967

Influence of sodium β -hydroxybutyrate on glucose and free fatty acid metabolism in normal dogs.

Diabetologia 3, 488-493

BALASSE, E., and H.A. OOMS, 1968

Changes in the concentrations of glucose, free fatty acids, insulin and keton bodies in the blood during sodium β -hydroxybutyrate infusions in man.

Diabetologia 4, 133-135

BATES, M.W., J. MAYER, and S. NAUSS, 1955

Fat metabolism in obesities of different etiologies.
Fatty acid turnover

Am. J. Physiol. 180, 309-312

BERNSTEIN, L.M., and M.I. GROSSMAN, 1956

An experimental test of the glucostatic theory of regulation of food intake.

J. Clin. Invest. 35, 627-633

BJORNTORP, P., H. BERGMAN, E. VARNAUS-KAS, and B. LINDHOLM, 1969

Lipid mobilisation in relation to body composition in man.

Metabolism 18, 840-851

BOOTH, D.A., 1972

Postabsorptively induced suppression of appetite and the energostatic control of feeding.

Physiol. Behav. 9, 199-202

BOOTH, D.A., and C.S. CAMPBELL, 1975

Relation of fatty acids to feeding behavior: effects of palmitic acid infusions, lighting variation and pent-4-enoate, insulin or propranolol injection.

Physiol. Behav. 15, 523-535

BOOTH, D.A., and S.P. JARMAN, 1976

Inhibition of food intake in the rat following complete absorption of glucose delivered into the stomach, intestine or liver.

J. Physiol. 259, 501-522

BORTZ, W.M., P. PAUL, A.C. HAFF, and W.L. HOLMES, 1972

Glycerol turnover and oxidation in man.

J. Clin. Invest. 51, 1537-1546

- BOYLE, P.C., L.H. STORLIEN, and R.E. KEESEY, 1978
Increased efficiency of food utilisation following weight loss.
Physiol. Behav. 21, 261-264
- BRAY, G.A., and L.A. CAMPFIELD, 1975
Metabolic factors in the control of energy stores.
Metabolism 24, 99-117
- CAMPBELL, C.S., and J.D. DAVIS, 1974
Licking rate of rats is reduced by intraduodenal and intraportal glucose infusion.
Physiol. Behav. 12, 357-365
- COHN, C., and D. JOSEPH, 1962
Influence of body weight and body fat on appetite of "normal" lean and obese rats.
Yale J. Biol. Med. 34, 598-607
- DAVIS, J.D., D. WIRTSHAFTER, K.E. ASIN, and D. BRIEF, 1981
Sustained intracerebroventricular infusion of brain fuels reduces body weight and food intake in rats.
Science 212, 81-83
- DE CASTRO, J.M., S.K. PAULLIN, and G.M. DE LUGAS, 1978
Insulin and glucagon as determinants of body weight set point and microregulation in rats.
J. comp. Physiol. Psychol. 92, 571-579
- DOLE, V.P., 1956
A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. Clin. Invest. 35, 150-154
- EISENSTEIN, A.B., I. STRACK, and A. STEINER, 1974
Increased hepatic gluconeogenesis without a rise of glucagon secretion in rats fed a high fat diet.
Diabetes 23, 869-875

FRIEDMAN, M.I., and E.M. STRICKER, 1976

The physiological psychology of hunger:
A physiological perspective.

Psychol. Rev. 83, 409-431

GÄRTNER, K., D. BÜTTNER, K. DÖHLER, R. FRIEDEL, J. LINDENA,
and I. TRAUSCHOLD, 1980

Stress reponse of rats to handling and experimental
procedures.

Lab. Anim. 14, 267-274

GEARY, N., E. SCHARRER, R. FREUDLSPERGER, and W. RAAB, 1979

Adaptation to high-fat diet and carbohydrate-induced
satiety in the rat.

Am. J. Physiol. 237, R139-R146

GEARY, N., H. GRÖTSCHER, H. PETRY, and E. SCHARRER, 1981a

Meal patterns and body weight changes during insulin
hyperphagia and postinsulin hypophagia.

Behav. Neural. Biol. 31, 435-442

GEARY, N., W. LANGHANS, and E. SCHARRER, 1981b

Metabolic concomitants of glucagon-induced suppression
of feeding in the rat.

Am. J. Physiol. 241, im Druck

GEARY, N., H. GRÖTSCHER, and E. SCHARRER, 1982

Blood metabolites and feeding in postinsulin hypophagia.

Am. J. Physiol. im Druck

GLICK, Z., 1980

Food intake of rats administered with glycerol.

Physiol. Behav. 25, 621-626

GOLLNICK, P.D., 1967

Exercise, adrenergic blockage and free fatty acid
mobilization.

Am. J. Physiol. 213, 734-738

GORDON, R.S.JR., and A. CHERKES, 1956

Unesterified fatty acid in human blood plasma.

J. Clin. Invest. 35, 207-212

GRINKER, J., A.T. STROHMAYER, T. HOROWITZ, T. HIRSCH, and
R.L. LEIBEL, 1980

The effect of the metabolite glycerol on food intake
and body weight in rats.

Brain Res. Bull. 5 Suppl. 4, 29-35

HANSON, P.G., R.E. JOHNSON, and D.S. ZAHARTO, 1965

Correlation between ketone body and free fatty acid
concentration in the plasma during early starvation
in man.

Metabolism 14, 1037-1040

HIRSCH, E., 1973

Some determinants of intake and patterns of feeding
in the guinea pig.

Physiol. Behav. 11, 687-704

HOEBEL, B.G., and P. TEITELBAUM, 1966

Weight regulation in normal and hypothalamic
hyperphagic rats.

J. comp. Physiol. Psychol. 61, 189-193

HOLLOWAY, S.A., and J.A.F. STEVENSON, 1964

Effect of glucagon on food intake and weight gain
in the young rat.

Can. J. Physiol. and Pharmacol. 42, 867-869

JANOWITZ, H.D., M.E. HANSON, and M.I. GROSSMAN, 1949

Effect of intravenously administered glucose on food
intake in the dog.

Am. J. Physiol. 156, 87-91

KATHER, H. und B. SIMON, 1980

Gastrointestinale Hormone in der Pathogenese
der Fettsucht.

Dtsch. Med. Wschr. 105, 143-145

KENNEDY, G.C., 1953

The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat.

Proc. Roy. Soc. Biol. (London) 140, 578-592

KRAL, J.G., 1976

Surgical reduction of adipose tissue in the male Sprague Dawley rat.

Am. J. Physiol. 231, 1090-1096

LANGHANS, W., 1981

Glykogenolyse und Sättigung.

Diss. med. vet.

LEFEBVRE, P.J., 1972

Glucagon and lipid metabolism.

In: Glucagon: Molecular physiology, clinical and therapeutic implications (Eds.: P.J. Lefebvre and R.H. Unger), 109-121, Pergamon Press, Oxford

LE MAGNEN, J. et S. TALLON, 1966

La périodicité spontanée de la prise d'aliments ad libitum du rat blanc.

J. Physiol. (Paris) 58, 323-349

LE MAGNEN, J., M. DEVOS, J.P. GAUDILLIERE, J. LOUIS-SYLVESTRE, and S. TALLON, 1973

Role of a lipostatic mechanism in regulation by feeding of energy balance in rats.

J. comp. Physiol. Psychol. 84, 1-23

LE MAGNEN, J., 1976

Interactions of glucostatic and lipostatic mechanisms in the regulatory control of feeding.

In: Hunger: Basic mechanisms and clinical implications (Eds.: D. Novin, W. Wyrwicka and G. Bray), 89-102, Raven Press, New York

LEPKOVSKY, S., 1973

Hypothalamic-adipose tissue interrelationships.

Fed. Proc. 32, 1705-1708

- LEVIS, S.B., J.D. WALLIN, J.P. KANE, and J.E. GERICH, 1977
Effect of diet composition on metabolic adaptations
to hypocaloric nutrition: comparison of high
carbohydrate and high fat isocaloric diets.
Am. J. Clin. Nutr. 30, 160-170
- LIN, E.C.C., 1977
Glycerol utilization and its regulation in mammals.
Ann. Rev. Biochem. 46, 765-795
- MALLOV, S., 1963
Cold effects in rats: Plasma and adipose tissue
free fatty acids and adipose tissue lipase.
Am. J. Physiol. 204, 157-164
- MARTIN, J.R., and D. NOVIN, 1977
Decreased feeding in rats following hepatic-
portal infusion of glucagon.
Physiol. Behav. 19, (4), 461-466
- MAYER, J., 1953
Glucostatic mechanism of regulation of food intake.
New. Engl. J. Med. 249, 13-16
- MAYER, J., 1955
Regulation of energy intake and the body weight:
The glucostatic theory and the lipostatic hypothesis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 63, 15-43
- MAYER, J., and D.W. THOMAS, 1967
Regulation of food intake and obesity.
Science 156, 328-337
- MAYER, J., 1973
Physiology of hunger and satiety; regulation of
food intake.
In: Modern nutrition in health and disease
(Eds.: R. Goodhart and M. Shils), 474-492,
Lea and Febiger, Philadelphia

NILSSON-EHLE, P., 1980

Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism.
Ann. Rev. Biochem. 49, 667-693

NOVIN, D., 1977

The mechanism of satiety.

In: Food intake and the chemical senses (Eds.:
Y. Katsuki, M. Sao, S. Takagi and Y. Oomura),
399-411, University Park Press, Batimore

OM, P., and M. HOHENEGGER, 1979

Metabolic studies in rats under glucose and
glycerol loading.

Int. J. Vit. Nutr. Res. 49, 317-321

OOMURA, Y., 1976

Significance of glucose, insulin, and free fatty
acids on the hypothalamic feeding and satiety neurons.

In: Hunger: Basic mechanisms and clinical implications
(Eds.: D. Novin, W. Wyrwicka and G. Bray), 145-157,
Raven Press, New York

PANKSEPP, J., 1971

Is satiety mediated by the ventromedial hypothalamus?
Physiol. Behav. 7, 381-384

PANKSEPP, J., A. POLLAK, K. KROST, R. MEEKER, and M. RITTER,
1975

Feeding in response to repeated protamine zinc insulin
injections.

Physiol. Behav. 14, 487-493

PENICAUD, L., and J. LE MAGNEN, 1980

Recovery of body weight following starvation of food
restriction in rats.

Neurosci. Biobehav. Rev. 4, 47-52

POWLEY, T.L., and R.E. KEESEY, 1970

Relationship of body weight to the lateral
hypothalamic feeding syndrome.

J. comp. Physiol. Psychol. 70, 25-36

RABIN, B.M., 1974

Independence of food intake and obesity following ventromedial hypothalamic lesions in the rat.

Physiol. Behav. 13, 769-772

RACOTTA, R., and M. RUSSEK, 1977

Food and water intake of rats after intraperitoneal and subcutaneous administration of glucose, glycerol, and sodium lactate.

Physiol. Behav. 18(2), 267-273

RAMIREZ, I., and M.I. FRIEDMAN, 1981

Metabolic fuels and food intake during recovery from insulin induced obesity in rats.

East. Psychol. Assoc. Ann. Meet. 52, 57

REZEK, M., K. SCHNEIDER, and D. NOVIN, 1975

Regulation of food intake after vagotomy, coeliactomy, and a combination of both procedures.

Physiol. Behav. 15, 517-522

REZEK, M., and D. NOVIN, 1977

Hepatic portal nutrient infusion: effect on feeding in intact and vagotomized rabbits.

Am. J. Physiol. 232, E119-E130

ROBINSON, D.S., 1963

The clearing factor lipase and its action in the transport of fatty acids between the blood and the tissues.

In: Advances in lipid research (Eds.: R. Paaletti, and D. Kritchevsky) 133-182, Academic Press, London

ROBINSON, D.S., 1970

The function of the plasma triglycerides in fatty acid transport.

Comp. Biochem. Physiol. 18, 51-116

ROBINSON, A.M., and D.H. WILLIAMSON, 1980

Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues.

Physiol. Rev. 60, 143-187

RUSSEK, M., 1970

Demonstration of the influence of an hepatic
glucosesensitive mechanism on food intake.

Physiol. Behav. 5, 1207-1209

SCHARRER, E., D.W. THOMAS, and J. MAYER, 1974

Absence of effect of intraaortal glucose infusions
upon spontaneous meals of rats.

Pflügers Arch. 351, 315-322

SCHARRER, E. und N. GEARY, 1977

Regulation der Futteraufnahme bei Monogastriden.

Übers. Tierernährg. 5, 103-122

SCHOLZ, R.W., B.M. WOODWARD, and R.A. RHOADES, 1972

Utilization in vitro and in vivo of glucose
and glycerol by rat lung.

Am. J. Physiol. 223, 991-996

SMITH, L.C., and R.O. SCOW, 1979

Chylomicrons, mechanism of transfer of
lipolytic products to cells.

Prog. Biochem. Pharm. 15, 109-138

STEFFENS, A.B., 1975

Influence of reversible obesity on eating behaviour,
blood glucose, and insulin in the rat.

Am. J. Physiol. 228, 1738-1744

VAN TOL, A., T. VAN GENT, and H. JANSEN, 1980

Degradation of high density lipoprotein by
heparin-releasable liver lipase.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 94, 101-108

WALKER, D. W., and N.R. REMLEY, 1970

The relationships among percentage body weight loss,
circulating free fatty acids and consummatory
behavior in rats.

Physiol. Behav. 5, 301-309

WILLIAMSON, D.H., J. MELLANBY, and H.A. KREBS, 1962

Enzymatic determination of D-(-)-3-hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood.

Biochem. J. 82, 90-96

WIRTSHAFTER, D., and J.D. DAVIS, 1977

Body weight: reduction by longterm glycerol treatment.

Science 198, 1271-1274

WOLFF, R., 1962

Etude de l'activité clarifiante d'un polyester du pentosane administré au lapin par voie intraveineuse.

Thérapie 17, 1133-1137

WOODS, S.C., E. DECKE, and J.R. VASSELLI, 1974

Metabolic hormones and regulation of body weight.

Psychol. Rev. 81, 26-43

WOODS, S.C., and D. PORTE JR., 1978

The central nervous system, pancreatic hormones, feeding and obesity.

Adv. Metab. Disorders 9, 283-312

WOODS, S.C., E.C. LOTTER, L.D. MC KAY, and D. PORTE JR., 1979

Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons.

Nature 282, 503-505

Nach Beendigung meiner Arbeit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Erwin Scharrer für die Überlassung des Themas und für seine jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bedanken.

Ferner gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Wolfgang Langhans für die zahlreichen Anregungen und die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt.

LEBENS LAUF

Franz X. Wiesenreiter	geboren am 19. November 1953 in Furth im Wald
Eltern	Max Wiesenreiter, Landwirt und Maria Wiesenreiter, geb. Plaß
September 1960	Eintritt in die Volksschule Furth im Wald
September 1965	Übertritt in die Oberreal- schule, später Joseph-von Fraunhofer-Gymnasium Cham
Juni 1974	Reifeprüfung
Juli 1974 - Sept. 1975	Wehrdienst
November 1975	Beginn des Studiums der Tier- medizin an der Ludwig-Maximilians- Universität München
Februar 1981	Approbation als Tierarzt
10. April 1981	Eheschließung mit Brigitte Zipfel
seit 1. Mai 1981	Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen Fakultät der LMU-München

